VERBRAUCHSKOAGULOPATHIE UND DISSEMINIERTE INTRAVASALE GERINNUNG UNTER DEM EINFLUSS EINES FIBRINOLYSEHEMMERS TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

I. Verbrauchskoagulopathie

Oskar Hellerer

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546015_0086

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. J. Zander

Verbrauchskoagulopathie und disseminierte intravasale Gerinnung unter dem Einfluß eines Fibrinolysehemmers Tierexperimentelle Untersuchungen

I. Verbrauchskoagulopathie

Inaugural- Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Oskar Hellerer

aus
München

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv.-Doz.	Dr. H. Ludwig
1. Coreferent:	Prof.	Dr. J. Zander
2. Coreferent:	Prof.	Dr. R. Marx
Dekan:	Prof.	Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juni. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern

INHALTSÜBERSICHT

EINLEITUNG

1. Theorie der experimentell erzeugten intravaskulären Gerinnung 4
2. Fragestellung 7

VERBRAUCHSKOAGULOPATHIE

1. Material, Methodik, Methodenkritik 9
   a) Experimentelles Vorgehen 1o
   b) Hämatologische Untersuchungen 18
   c) Statistik 24
2. Tabellen 26
3. Ergebnisse 69
4. Diskussion der Ergebnisse 1o5
   Abbildungen zur Diskussion 111

ZUSAMMENFASSUNG 126

LITERATURVERZEICHNIS 131

EINLEITUNG

1. Theorie der experimentell erzeugten intravasalen Gerinnung

Grundlage unseres Experiments war die Erzeugung einer Verbrauchskoagulopathie nach der Definition von Lasch (16,17,18,19) sowie die Erzeugung einer disseminierten intravaskulären Gerinnung nach der Definition von Mc.Kay.(24)
In Anlehnung an das experimentelle Vorgehen von Vinazzer wurde eine einstündige Thrombininfusion zur Erzeugung einer Verbrauchskoagulopathie gewählt. (45)

Eine langsame intravenöse Infusion von Thrombin bedingt einen Eintritt der Gerinnung in die zweite Phase, damit eine Aktivierung des Fibrinogens zu Fibrin.(34)
Außerdem wird nach Seegers (4o) eine Hemmung der Prothrombinaktivierung durch "Inhibitory source material" (ISM) angenommen, das unter Mitwirkung von Thrombin und Calciumionen einen inaktiven Komplex mit Faktor VIII bildet. Thrombin aktiviert katalytisch Faktor VIII, der dann das ISM inaktiviert, und so die Prothrombinaktivierung bedingt.
Durch die Aktivierung des Prothrombin wird die Gerinnung in Gang gesetzt, die dann autokatalytisch (4o) oder durch Aktivierung von essentiellen Thrombokinasenfaktoren (5) abläuft.
Eine generalisierte intravaskuläre Gerinnung ist beim Kaninchen auf Grund einer langsamen Thrombininfusion nicht zu erwarten.(35)
Mit disseminierter intravaskulärer Gerinnung ist bei experimentell erzeugter Verbrauchskoagulopathie nur dann zu rechnen, wenn das fibrinolytische Potential gehemmt wird. Das wurde am Beispiel der RES- Blockade vor Thrombininfusion gezeigt.(21)

Die Ergebnisse der Vorversuche bei der von Vinazzer angegebenen Thrombindosis (2oo NIH/ kg Körpergewicht) entsprachen nicht den Erwartungen. Erst bei doppelter Thrombindosis (4oo NIH/ kg Körpergewicht) war es im Rahmen unseres Experiments möglich, eine Verbrauchskoagulopathie zu erzeugen.

Diese wurde durch die Analyse der Gerinnungsfaktoren der Vorphase, des Fibrinogens und der Thrombozyten kontrolliert. Parallel lief eine rein qualitative, globale Gerinnungsanalyse mit Hilfe des Thrombelastographie.(7)

Die gerinnungsphysiologischen Analysen wurden gleichzeitig durch histologische Untersuchungen auf Fibrin-Thromben in der Mikrostrombahn von Nieren und Lungen der Versuchstiere erweitert.

2. Fragestellung

1. Inwieweit läßt sich eine experimentell erzeugte Verbrauchskoagulopathie durch Fibrinolysehemmung mit Trasylol (46) beeinflussen?

2. Ist bei Fibrinolysehemmung durch Trasylol mit generalisierter intravaskulärer Gerinnung zu rechnen?

3. Besteht eine zeitliche Abhängigkeit zwischen Auftreten und Ausmaß von Veränderungen im Gerinnungssystem und ihrem morphologisch faßbaren Substrat Fibrin bei Fibrinolysehemmung?

4. Stehen beide Veränderungen in einer zeitlichen Abhängigkeit zu Art und Zeitpunkt der Inhibitorapplikation?

VERBRAUCHSKOAGULOPATHIE

1. Material, Methodik, Methodenkritik

a) Experimentelles Vorgehen

Zu den Tierversuchen wurden nur weibliche Kaninchen verwendet. Da die Versuche sich über lange Zeit erstreckten, konnte nicht eine einzige Rasse von Zuchtkaninchen Verwendung finden. Wir achteten darauf, soweit man es erfahren konnte, daß die Tiere erwachsen waren und noch keine Tragezeit hinter sich hatten. Das Tiermaterial stammte aus dem Tierstall der Klinik, und hatte dort bis zum Versuchsbeginn unkontrollierten Zugang zu Wasser und Futter. Als Futter wurde Laborfutter der Firma Hope Farms, Holland verwendet.
Das Gewicht der Tiere lag zwischen 2.15 kg und 5.oo kg. Als Mittelwert von 84 Versuchstieren wurde 3.45 kg errechnet.
Alle Tiere waren vor Beginn des Versuches gewogen worden. Alle hatten keine medikamentöse Vorbehandlung erlitten, und waren makroskopisch gesund.
Kaninchen fanden deshalb Verwendung, da nur größere Tiere bei den zeitlich langdauernden Versuchen eingesetzt werden konnten.

Nach Rasieren und Einreiben der Ohren des Versuchstieres mit Dimethylbenzol (Xylol) wurde ein Polyäthylenkatheter in eine Ohrzentralvene eingeführt. Nach Sektion konnte die Lage des Katheters festgestellt werden: Meist 1cm vor und nach Zusammenfluß der beiden Drosselvenen.

Nach Pflasterbefestigung des Katheters wurden sofort 5 ml Citratblut (1 : 1o) entnommen. Die Meßwerte dieser Probe dienten als Kontrolle aller weiteren Messungen.
Nach jeder weiteren Blutentnahme wurde der Katheter mit o.5 ml physiologischer Kochsalzlösung gespühlt, um ein Verstopfen desselben zu vermeiden.
Die Reaktion des Polyäthylenkatheters auf die Veneninnenwand wurde einmal mit histologischem Schnitt überprüft und erwies sich im Laufe des Versuches als negativ. (Siehe Teil II).

Nach Fixieren des Ohres mit Verbandsmaterial wurden dann die für den speziellen Versuchsmodus notwendigen Lösungen als Infusion an das Kathetersystem angehängt.

In gewissen Zeitabständen wurde die Infusion gestoppt, mit Plastikrekordspritzen 3ml Blut verworfen und 5 ml Citratblut (1:1o) aus dem Katheter entnommen.

Die Tiere wurden sofort nach der letzten Blutentnahme mit Pentobarbitalnatrium (Nembutal) 38 mg/ kg narkotisiert und zur Organentnahme vorbereitet.

Technik der Thrombininfusion (Versuch 25 -35) (Tabelle 2)

In Vorversuchen wurde mit steigenden Thrombinkonzentrationen die experimentelle Technik eingeübt. Als Vorversuche gelten Versuch 1 - 24.(45)

Den Versuchen 25 - 35 wurden 4oo NIH- Einheiten Test-Thrombin/ kg Körpergewicht inkorporiert. (lyophil getrocknetes standardisiertes Thrombin vom Rind, Test- Thrombin Behringwerke AG, 1 Fläschchen Test- Thrombin besitzt einen Gehalt von 6o NIH- Einheiten Thrombin; 1 NIH- Einheit = 1 Einheit des Standard- Thrombin- Präparates des National Institutes of Health, Bethesa, Md., USA).

Die auf das jeweilige Körpergewicht des Versuchstieres berechnete Menge Test- Thrombin wurde in 45 ml Dextran 6o gelöst. Als Dextranpräparat diente Macrodex 6% mit o.9% Natriumchloridlösung, Firma Knoll;(1ml enthält o.o6 g einer Polyglucose mit einem mittleren Molekulargewicht von 6o ooo in physiologischer NaCl- Lösung).

Der Infusionsschlauch wurde zudem noch mit 15 ml Macrodex vorgefüllt. Nach Einbringen dieser 15 ml wurden Testproben entnommen, und keine Veränderung des Gerinnungspotentials festgestellt.
Somit konnte als Beginn des Versuches der Zeitpunkt gewählt werden, als diese 15 ml Macrodex eingelaufen waren.
Die eingelaufene Menge wurde an Dosimeter von Braun Melsungen direkt abgelesen.

Das Gemisch aus Thrombin in Macrodex wurde den Versuchstieren in 6o Minuten ± 6 Minuten infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde in einem Koordinatensystem durch eine Steigung festgelegt. Sie betrug o.75 ml ±o.o8 ml pro Minute. Mit Hilfe einer Stoppuhr wurde diese Steigung im Koordinatensystem alle 2 Minuten nachkontrolliert und gegebenfalls konriegiert.

Durch das festgelegte Infusionsmodell wurden somit jedem Versuchstier 6.7 NIH- Einheiten ± o.7 NIH- Einheiten Thrombin pro Minute und pro kg Körpergewicht infundiert.

Der Zeitraum der Thrombininfusion als konstant betrachtend wurden Zeiten nach diesem konstanten Wert als ta (time after) bezeichnet.

Während der Thrombininfusion wurden den Tieren im Idealfall alle 15 Minuten 5 ml Citratblut (1:1o) entnommen. Dieses Schema konnte aus technischen Schwierigkeiten: Verstopfen des Katheters, Anlegen des Katheters an die Veneninnenwand bei der Blutentnahme- nur selten verifiziert werden.

Applikation des Kallikrein- Trypsin- Inaktivators Trasylol

Es wurden fünf verschiedene Typen der Verabreichung von Trasylol gewählt.
Zur Erprobung der Applikation des Inhibitors dienten die Versuche 36 - 38, die auch in der statistischen Auswertung aufgenommen wurden.
Nicht aufgenommen wurden die Versuche 39, 4o, 41; denn sie wurden unter nicht vergleichbaren Bedingungen durchgeführt.
Somit bekamen Versuch 39, 4o und 41 keinen besonderen Versuchsmodus zugeschrieben. Versuch 39 und 4o bekamen insgesamt 2oo ooo KIE inkorporiert, Versuch 41 3oo ooo KIE.

Die restlichen Versuche, die Trasylol appliziert bekamen, wurden nach Applikationsschemata katalogisiert.
Die zeitliche Beziehung der Trasylolverabreichung geht zunächst auf den Terminus ta (time after thrombin infusion) zurück.

Bei den mit T bezeichneten Versuchen (T bedeudet Trasylolblindversuch) wurde kein Thrombin infundiert, sondern nur Macrodex. Der Terminus ta wurde auch hier verwendet; und bedeudet den Endpunkt des Zeitraumes, indem Thrombin in den Hauptversuchen infundiert wurde.
Es wurde hier nur der Träger des Thrombin Dextran 6o in 6o Minuten infundiert.

Die Applikationsmodus gliedern sich folgendermaßen:

Modus A: Inhibitor während Thrombin
(Versuch 36, 37, 38) (Tabelle 3)

Es wurden insgesamt 1oo ooo KIE Trasylol verabreicht. Sie wurden mittels Plastikspritze in den Infusionsschlauch gespritzt, als 75% des Thrombin mittels Infusion dem Versuchsobjekt verabreicht waren. Entspricht 45 Minuten laufender Thrombininfusion.

Modus B: Inhibitor vor Thrombin
(Versuch T_7, T_8, T_9; 65, 66, 67, 68)
(Tabellen 4 und 5)

Es wurden insgesamt 5oo ooo KIE Trasylol verabreicht. Sie wurden mittels Plastikspritzen in den Katheter gespritzt, als die Thrombininfusion noch nicht begonnen hatte. Ungefähr 15 Minuten nach Inhibitorverabreichung (15 Minuten time after trasylol) wurde die Thrombininfusion begonnen.

Modus C: Inhibitor vor und während Thrombin
(Versuch T_{10}, T_{11}; 42, 43, 63, 64)
(Tabellen 6 und 7)

Es wurden hier insgesamt 5oo ooo KIE Trasylol teilweise mit Plastikspritzen in den Katheter und teilweise mit dem Infusionssystem verabreicht.
15o ooo KIE wurden vor der Thrombininfusion im Plastikschlauch des Infusionssystem appliziert. 15 Minuten wurden hierfür aufgewendet.
5o ooo KIE wurden mittels des Infusionssystems mit der Thrombininfusion in einer Lösung infundiert. Dies bedeutet vom Beginn der Thrombininfusion bis zu deren Ende.
1oo ooo KIE wurden mittels Plastikspritzen verabreicht als 5o% des Thrombin,
1oo ooo KIE als 75% des Thrombin und
1oo ooo KIE als 1oo% des Thrombin infundiert waren.
Dies bedeutet je 1oo ooo KIE Trasylol 3o Minuten, 45 Minuten und 6o Minuten nach Beginn der Thrombininfusion.

Modus D: Inhibitor vor, während und nach Thrombin
(Versuch T_4, T_5, T_6; 44, 45, 46, 61, 62)
(Tabellen 8 und 9)

Es wurden insgesamt 5oo ooo KIE Trasylol mittels Plastikspritze und Infusionssystem verabreicht.
2oo ooo KIE wurden mittels Plastikspritzen in den Katheter gespritzt, als 75% des Thrombin infundiert waren.
3oo ooo KIE wurden infundiert- über den Ohrvenenkatheter- als 1oo% des Thrombin appliziert waren. Sie wurden innerhalb 15 Minuten verabreicht. (Bis 15 Minuten ta Thrombin).
Trasylol wurde hier im letzten Viertel der Thrombininfusion zur vollen Wirkung gebracht.

Modus E: Inhibitor nach Thrombin
(Versuch T_1, T_2, T_3; 47, 48, 49, 58, 59; 55, 56, 57)
(Tabellen 1o, 11 und 13)

Es wurden insgesamt 5oo ooo KIE Trasylol mittels Plastikspritze und Infusionssystem in den Ohrvenenkatheter verabreicht.
2oo ooo KIE wurden am Ende der Thrombininfusion mittels Plastikspritze gegeben vom Zeitpunkt ta Thrombin bis 5 Minuten ta Thrombin.
Anschließend wurden 3oo ooo KIE mittels Infusionssystem bis ungefähr 3o Minuten ta Thrombin appliziert.

Die verschiedenen Typen der Trasylolverabreichung sollten eine zeitliche Relation zwischen Thrombin und Trasyslol aufzeigen. Es sollte somit die Wirkung des Plasmin- Inhibitors zu verschiedenen Zeiten eines künstlich erzeugten Gerinnungsübels ermittelt werden.

Eine genaue zeitliche Angabe der Inhibitorapplikation wurde der Übersichtlichkeit wegen im Kapitel 3 (S.69) gegeben.

Die praktische Ausführung der Trasylolapplikation erfolgte, wenn mit Plastikspritzen ausgeführt, in den Katheter des Ohres.
Beim Infundieren von Trasylol wurde entweder das Infusionssystem der Thrombininfusion verwendet (Typ C) oder ein eigenes Infusionssystem verwendet (Typ D und Typ E). Diese Infusion erfolgte ebenfalls über den Ohrvenenkatheter.

Applikation von Milchsäure während der Thrombininfusion
(Versuch 51, 52, 53, 54)
(Tabelle 12)

Zur Erzeugung einer metabolischen Acidose währ nd der Thrombininfusion wurden den Versuchstieren 51- 54 4ml Acidum lacticum 1M pro Stunde und pro kg Körpergewicht appliziert.
Da auf Grund der Versuchsergebnisse darauf geschlossen werden konnte, daß das niedrige pH der Milchsäure das Thrombin im Infusionsschlauch denaturiert, wurde nach zwei Versuchen die Applikation der Milchsäure über ein Polyäthylen- T-Stück in den Schlauch der Thrombininfusion fallen gelassen, und für die Milchsäure ein eigener Katheter nach obigem Modell in das zweite Ohr des Versuchstieres gelegt.
Blutentnahme und somit Einhalten des Versuchsmodells waren hier aus technischen Gründen besonders schwierig.

Thrombin, Milchsäure und Trasylol
(Versuch 55, 56, 57)
(Tabelle 13)

Zum obigen Modell einer Acidose während der Thrombininfusion wurden den Versuchstieren 55, 56 und 57 5oo ooo KIE nach dem Verabreichungsmodus E gegeben.
Die Verabreichung des Thrombin erfolgte nach dem Modell der Versuche 25- 35, das der Milchsäure nach dem Modell der Versuche 51- 54.

Material

Für jeden Versuch wurden benötigt:

2 Polyäthylenkatheter der Firma C. R. Bard, INC.
Murray Hill, N.J.
Intracath^{R} Series 1614-19, 1814-19
1914, 1917, 1936

2 Dosimeter, bestehend aus Infusionsschlauch und
Glasbehälter mit ml- Einteilung (1oo ml)
Firma Braun Melsungen

2o ml Recordspritzen (einmal zu verwenden)
1o ml " Firma Braun Melsungen
5 ml "
2 ml "

Einmalkanülen Größe 2- 12 V2A- Stahl innenpoliert
Firma Erosa Pravaz

Micro- Hematocrit Tubes (heparinisiert) Yankee^{R}
Firma Clay Adams

Einmalrasiermesser
Verbandmaterial
Plaster
Standzylinder in ml Einteilung

An Lösungen wurden verwendet:

physiologische Kochsalzlösung in Infusionsflaschen
und in Ampullen

Ma rodex 6% mit 9% Natriumchlorid (Infusionsflaschen
zu 5oo ml)
Firma Knoll AG

Trasylol 1 Ampulle zu 1oo ooo KIE
Firma Bayer

Test- Thrombin (lyophil getrocknet, standardisiert vom
Rind) 3x 6o NIH
Firma Behringwerke- AG

5- Aethyl- 5(-1-methylbuthyl)barbitursäure 5omg/ml
zur i.v. Injektion Nembutal
Firma Abbott, Ingelheim/Rhein

b) Hämotologische Untersuchungen

Blutproben wurden, wenn möglich (siehe unter a) alle 15 Minuten entnommen.
Die Entnahme der ersten Blutprobe erfolgte direkt nach Legen des Katheters oder mittels Einmalkanüle aus der Zentralvene des zweiten Ohres.

Die Meßwerte dieser ersten Probe wurden als Kontrollwerte verwendet und somit als physiologische Normalwerte betrachtet, da eine andere Vergleichsmöglichkeit fehlte. Alle anderen während des Versuches gemessenen Werte wurden auf diesen Kontrollwert bezogen.

Nach Abklemmen des Infusionsschlauches wurde der Katheter mit o.5 ml physiologischer Kochsalzlösung gespühlt, um eine Verklebung und ein Anlegen des Katheters an die Veneninnenwand zu verhindern.
Dann wurden mittels einer 5 ml Plastikspritze 3 ml Blut aus dem Katheter entnommen und verworfen.
Anschließend wurden dann 5 ml Citratblut (1:1o) mit einer Plastikspritze entnommen.

Dannach wurden noch 2 ml Blut in einer 2 ml Plastikspritze entnommen und zur Bestimmung des Hämatokriten verwendet, was sofort erfolgte.

Nach Beendigung der Blutentnahme wurde der Katheter mit o.5 ml - 1.o ml physiologischer Kochsalzlösung gespühlt, um eine Gerinnselbildung oder ein Anlegen an die Veneninnenwand zu verhindern.
Sofort wurde dann die Infusion wieder an den Katheter angeschlossen; und wenn notwendig der Katheter nochmals mit physiologischer Kochsalzlösung gespült.

Die Blutproben wurden sofort in ein Zentrifugenglas übergeführt. Hieraus wurde dann mittels einer Blutmischpipette Blut zur Thrombozytenzählung entnommen.
Das restliche Citratblut wurde dann bei 2ooo U/min 15 Minuten lang zentrifugiert; das Plasma mit Pipette

abgehoben und im Kühlraum gelagert.
Die Auswertungen wurden am gleichen Tag vorgenommen.

Partielle Thromboplastin- Zeit

Zur Bestimmung der partiellen Thromboplastin- Zeit wurde PTT- Reagens der Firma Behringer AG verwendet. Der Test wurde nach der Vorschrift der Firma durchgeführt.(15)
Der PTT- Test ermöglicht eine Kontrolle der im"intrinsic system" wirksamen Faktoren II, V, X, VIII, IX, XI und XII. (15) Insbesondere zeigt sich der Mangel an Faktor VIII-und IX- Aktivität durch verlängerte Gerinnungszeiten an.

Eine gewisse Schwierigkeit im Ausführen des Testes liegt darin, daß es uns nicht immer möglich war,das Testplasma innerhalb der empfohlenen 3 Stunden auszuwerten. Außerdem ist sicherlich nicht immer eine einwandfreie gleich konzentrierte Suspension herzustellen.

Thromboplastin- Zeit nach Quick

Zur Bestimmung der Thromboplasin- Zeit wurde die Methode von Quick verwendet.(33)
Die beim Test ermittelte Thromboplastinzeit wird stets in Prozent der Norm als sogenannter"Quickwert in Prozent" angegeben, der einer Eichkurve entnommen werden kann.
Der Normwert des Menschen liegt bei 11.5 Sec. = 1oo%.
Die Meßwerte unserer als Normwert definierten Kontrolle lagen bei 6.8 Sec.$\pm$ o.7 Sec.
Aus diesem Grund stellten wir eine eigene Eichkurve zur Ermittlung des "Quickwertes in Prozent" auf.

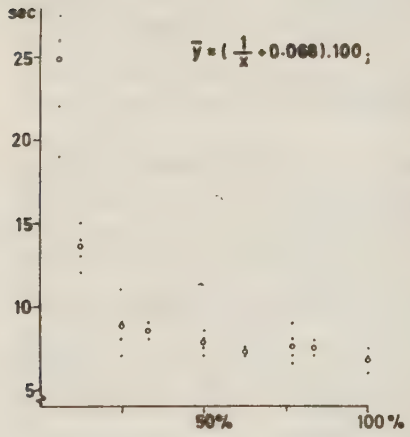
Aufstellung der Quickeichkurve:

Zur Aufstellung der Quickeichkurve wurden die Kontrollwerte der Versuche 32, 33 und 33a verwendet.
Die als Kontrolle entnommene Blutprobe diente als Grundlage der Verdünnungsreihe.

Um die Punkte in unserem Koordinatensystem dichter legen zu können, wurden Verdünnungen von 1oo%, 83.3%, 66.7%, 62.5%, 5o.o%, 33.1%, 25.o%, 12.5% und 6.6% mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt.
Die Fehlerbreite liegt im Bereich 5o- 1oo% bei etwa 2o%, im Bereich 15- 25% bei etwa 5%.(33)

Das früher als Prothrombinzeit (33) bezeichnete Verfahren erfaßt Störungen des "extrinsic"- Gerinnungssystems, und reagiert besonders empfindlich auf eine Minderung der Faktoren VII und V, hingegen kaum auf eine Minderung des Prothrombins, Fibrinogens und der Faktoren VIII, IX, X und XI.

Ein normaler Quickwert schließt also einen Mangel an Prothrombin und Fibrinogen nicht aus, aber erfaßt den Mangel an Faktor V und VII.



Quickeichkurve: Ermittelt aus Kontrollwerten und deren Verdünnung von Versuch 32, 33 und 33 a

Hitzefibrin nach Schulz

Zur Ermittlung der zirkulierenden Fibrinogenmenge wurde das Verfahren der Bestimmung des Hitzefibrin nach Schulz verwendet.(37, 38)

Die einfach durchzuführende Messung ist abhängig von der Dauer und den Umdrehungen/ Minute der Zentrifuge. Es wurde einheitlich bei 2ooo U/min 1o Minuten lang zentrifugiert. Das rasche Abkühlen unter kaltem fließenden Wasser bedingte ein lückenloses Zentrifugat.

Da die Messung allein der Relationsvergleiche der einzelnen Tiergruppen diente und die Quantität des einzenlnes Meßwertes in den Hintergrund trat- konnten die Schwankung,die bei gleichzeitiger Bestimmung des Fibrinogens mit der Hitzefibrinmethode bzw. der Kjeldahl- Methode $\pm$ 5o mg% beträgt, in Kauf genommen werden. Eine Umrechnung der absoluten Meßwerte in Kjeldahlwerte wurde auch aus diesem Grunde unterlassen.

Hämatokrit

Die Bestimmung des Hämatokriten erfolgte mittels einer Mikrohämatokritzentrifuge.
Hierbei wurden feine heparinisierte Glaskapillaren mit Blut gefüllt, an einem Ende verschlossen, und dann in der speziellen Zentrifuge 3-5 Minuten zentrifugiert. Die Ablesung des Hämatokritwertes erfolgte an einem einfachen Abtastgerät.

Bei jeder Blutprobe wurden 2ml Blut für die Hämatokritbestimmung entnommen und wie oben behandelt.

Thrombozyten

Zur Ermittlung der Thrombozyten wurde die Methode der Thrombozytenzählung nach Feissly und Lüdin gewählt.(4)

Aus den 5 ml Citratblut (1:1o) wurden Blut mit einer Blutmischpipette bis zur Marke o.5 aufgezogen. Novocainlösung wurde bis zur Marke 1o1 nachgezogen. Dann wurde gut geschüttelt.
Nach der erforderlichen Hämolysezeit von 2o Minuten wurde die Zählkammer beschickt. Nach der Sedimentationszeit von 5 Minuten erfolgte die Auszählung im Hellfelmikroskop.

Es wurde immer eine frische Novocainlösung verwendet. Die gefüllten Pipetten wurden sofort in eine Kühlkammer gelegt. Auf Blasenlosigkeit der Mischpipetten wurde geachtet.
Die Auszählung erfolgte immer im Zeitraum unter 8 Stunden nach dem Aufziehen des Blutes mit der Mischpipette.

Thrombelastogramm (TEG)

Die Thrombelastographiemethode nach Hartert(1o22)diente im besonderen der genaueren Kontrolle der partiellen Thromboplasinzeit, der Thromboplasinzeit und der Thrombezytenzählung.

Es wurden ermittelt:

Reaktionszeit: Berechnet aus der Zeit von der Rekalcifizierung des Plasmas bis zur ersten wahrnehmbaren Viskositätszunahme, die auf dem Papierstreifen als eine Verbreiterung um 1 mm der anfangs ungeteilten Linie zu erkennen ist.
Thrombusbildungszeit: Ist die Zeit vom Beginn der eben nachweisbaren Elastizitätszunahme (Ende der Reaktionszeit) bis zu einer Verbreiterung der TEG- Kurve auf eine Amplitude von 2o mm.
Maximale Thrombuselastizität: Sie entspricht der Größe

der maximalen Fibrinelastizität, dem Viskositätsoptimum, und ergibt sich aus einer maximalen Amplitude der TEG-Kurve. Die in der Tabelle verzeichneten Daten sind einer Umrechnungstabelle entnommen.
Die Kurvenamplituden nach 3o und 6o Minuten, in der gleichen Tabelle umgerechnet, wurden als B_{3o} und B_{6o} angegeben.
Der Umrechnungstabelle liegt folgende Formel zugrunde:

$E = \frac{1oo + ma}{1oo - ma}$; ma = maximale Kurvenamplitude

In den Tabellen erscheint die Reaktionszeit unter dem Terminus r- Zeit, die Thrombusbildungszeit unter k- Zeit und die maximale Thrombuselastizität unter maximale Amplitude m_E.

Störungen der Vorphase der Gerinnung zeigen eine Verlängerung von r und k sowie gelegentlich ein Fehlen der postmaximalen Erschlaffung des Thrombus.
Störungen in der ersten Phase der Gerinnung sowie ein isolierter Mangel an Faktor V oder VII bleiben ohne Einfluß auf das TEG.
Das TEG dient besonders auch zur Erfassung von Thrombusaufbaustörungen mit verminderter Festigkeit des Blutgerinnsels, wie sie durch Fibrinogenmangel, Thrombopenie oder Thrombopathie bedingt sein können. Es dient auch zur Beurteilung der fibrinolytischen Aktivität.
Thrombozytenwerte unter 7o ooo führen zu einer zunehmenden Verkleinerung der Kurvenamplitude.

Verwendete Apparatur: Thrombelastograph der Firma Hellige, Freiburg

c) Statistik

Aus vergleichbare, das bedeutet reproduzierbaren Einzelmessungen, wurde der arithmetische Mittelwert berechnet. Zur Berechnung der Standardabweichung diente die allgemeine Formel.(13)

Da der Umfang der Stichproben im allgemeinen sehr klein war, mußte in einzelnen Fällen auch der Mittelwert aus zwei Einzelmessungen verwendet werden.

Da die Grundgesamtheit 1oo Messungen nicht überstieg, und die Stichproben einen Umfang von höchstens 1o Einzelmessungen hatten, wurde auf die Ermittlung von statistischen Signifikanzen verzichtet.(6)
Auf Grund der ermittelten Mittelwerte wurde versucht eine Tendenz der einzelnen Stichproben gegeneinander zu ermitteln.
Hierzu wurden geometrische Mittelwerte errechnet und an Hand von Kurvenbildern eine Tendenz mit den arithmetischen Werten verglichen.

Zur Feststellung der Genauigkeit und zur Kritik der Meßmethoden wurde zu jeder Stichprobe der Variationskoeffizient errechnet nach folgender Formel: $c = \frac{s}{\bar{x}}$

(s = Standartabweichung, $\bar{x}$ = Mittelwert) (13)

In den Tabellen diente der Mittelwert der Ausgangswerte als Kontrolle. Die weiteren Werte zeigen dann die berechnete mittlere Differenz zur Kontrolle an.

In Klammern wurde der von der Grundgesamtheit abweichende Umfang der Stichprobe vermerkt.

Als letzter Wert erscheint in der Tabelle der Variationskoeffizient in %. Bei der Ergebnisbesprechung wurde der Variationskoeffizient der Kontrolle angegeben. Bei den TEG- Messungen bleibt er aus den unter den Leerwerten erwähnten Gründen ungenannt.

2. Tabellen

Tabelle 1: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o
Leerwerte L_1- L_5

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 5 (Ausnahmen in Klammern)

		Minuten				
	Kontrolle	5o	ta+ 15	ta+ 3o	ta+ 45	ta+6o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	19.5 ±3.4 34.o	+ 1.o ±6.5(3) 31.o	- 1.1 ±3.5(3) 19.o	-1.o ±2.2(3) 12.2	+ o.3 ±6.9(3) 35.o	- o.7 ±6.o(32.o
Thrombopl.-Zeit Sek.	7.2 ±1.o 13.9	- o.4 ±o.2(3) 2.9	- o.1 ±1.1(3) 15.4	+ 1.o ±1.1(3) 13.4	- o.4 ±o.8(3) 11.8	+ 1.o ±1.2(14.7
Hitzefibrin ml	o.o38 ±o.oo7 18.4	-o.o11 ±o.oo5(3) 17.9	-o.o11 ±o.o11(3) 4o.7	-o.oo3 ±o.oo5(3) 14.3	-o.oo6 ±o.o16(3) 5o.o	+o.oo1 ±o.o11(28.2
Hämatokrit %	46.2 ±9.5(3) 2o.5	- 9.9 ±9.3(3) 25.7	-14.8 ±6.7(3) 21.3	-.-	-16.5 ±2.2(2) 7.4	-1o.6 ±3.1(8.8
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	218.o ±37.o 17.o	+39.o ±16.4(3) 6.4	+18.o ±19.5(4) 8.3	-1o8.o ±15.7(3) 14.3	+7o.o ± 5.7(3) 1.9	-11o.o ±16.4(15.2

Tabelle 1 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o
Leerwerte L_1 - L_5

	Kontrolle	Minuten 5o	ta+15	ta+3o	ta+45	ta+6o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	132 ±54 41	- 26 ± 28(4) 26	- 1o ± 46(3) 38	+ 66 ±123(2) 62	- 28 ± 28(4) 26	22 ± 42(4) 27
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	64 ±25 38	+159 ±1o4(2) 47	+ 92 ± 14(2) 9	+155 ±149(2) 68	+ 83 ±148(2) 1o5	+ 5 ± 34(2) 5o
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	2o2 ±56(2) 27	- 43 ±129(2) 82	-135 ± 62(2) 93	- 36 ±111(2) 67	-.-	-134 ± 66(2) 96
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o B_{3o}	193 ±94(2) 49	- 86 ±156(2) 146	-133 ± 54(2) 89	- 4o ±117(2) 77	-.-	-128 ± 62(2) 94
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o B_{6o}	89 ±96(2) 1o8	7o ±157(2) 99	-.-	81 ±112(2) 68	-.-	- 2o ± 77(2) 99

Tabelle 2: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht
Versuche 25 - 35

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 11 (Ausnahmen in Klammern)

		Minuten				
	Kontrolle	15	3o	5o	ta+o	ta+1o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	22.3 ±3.7 16.6	+ 5.6 ± 6.o(5) 21.5	+12.2 ± 9.6(6) 27.8	+31.o ± 5.2(3) 9.8	+36.7 ±11.6(6) 19.7	+4o.2 ±18.7(6) 29.9
Thrombopl.-Zeit Sek.	7.1 ±o.1 1.4	+ 2.5 ± 3-1(5) 32.3	+ 2.o ± o.9(6) 9.9	+ 2.7 ± 1.3(3) 13.3	+ 3.6 ± 1.1(6) 1o.2	+ 3.5 ± o.6(6) 5.7
Hitzefibrin ml	o.o41 ±o.o28(1o) 68.3	-o.o14 ±o.oo5(4) 18.5	-o.o2o ±o.o11(6) 52.3	-o.o21 ±o.o1o(3) 5o.o	-o.o32 ±o.o12(6) 133.o	-o.o32 ±o.oo56 55.6
Hämatokrit %	39.5 ± 5.9(4) 14.9	-6.9 ±1.4(4) 4.6	-6.3 ±1.4(4) 4.5	-9.9 ±9.3(3) 25.7	-1o.5 ± 3.8(3) 13.8	-9.7 ±1o.9(2) 33.o
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	234.o ±57.9(1o) 24.7	- 76.o ± 37.o(4) 23.4	- 76.o ± 58.9(6) 37.2	- 87.o ± 45.6(3) 31.1	-1o1.o ± 27.2(6) 2o.4	- 86.o ±58.8(6 39.6

Tabelle 2: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht
Versuche 25 - 35

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 11 (Ausnahmen in Klammern)

	Minuten ta+2o	ta+3o	ta+4o	ta+5o	ta+6o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	+ 22.2 ± 17.4(8) 39.1	+ 2o.9 ± 14.8(3) 34.3	+ 24,6 ± 16.4(4) 35.o	+ 21.3 ± 9.3(4) 27.7	+ 23.5 ± 9.1(6) 19.9
Thrombopl.-Zeit Sek.	+ 2.3 ± 1.6(8) 17.1	+ 3.o ± 1.4(3) 13.9	+ 2.7 ± 1.o(4) 1o.2	+ 2.o ± o.8(4) 8.8	+ 2.8 ± 3.2(5) 33.2
Hitzefibrin ml	-o.o3o ±o.oo5(8) 45.7	-o.o28 ±o.oo5(3) 38.5	-o.o31 ±o.oo5(4) 45.o	-o.o31 ±o.oo5(4) 45.o	-o.o28 ±o.oo5(4) 38.5
Hämatokrit %	-.-	-11.1 ± 1.7(2) 5.8	-.-	-.-	-11.8 ± 5.6(3) 19.5
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	- 79.o ± 41.1(6) 26.7	- 68.o ± 61.o(3) 36.8	- 57.o ± 37.o(4) 2o.9	- 8o.o ± 68.o(4) 44.2	- 65.o ± 77.1(4) 45.6

Tabelle 2 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht
Versuch 25 - 35

	Kontrolle	Minuten 15	3o	5o	ta+o	ta+ 1o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	212 ±146 69	+ 25 ± 46(5) 14	- 7 ±125(6) 61	+184 ±183(4) 46	+ 85 ± 45(5) 15	+419 ±344(6) 55
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	98 ±73(1o) 74	+ 24 ± 41(5) 34	+ 98 ± 31(6) 16	+12o ±64(4) 29	+652 ±257(5) 4o	+772 ±449(6) 6o
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	146 ± 61(9) 42	- 32 ± 23(4) 24	- 66 ± 23(5) 28	- 59 ± 21(4) 24	-1o7 ± 16(5) 41	- 97 ± 15(6) 3o
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	141 ± 59(9) 41	- 18 ± 41(4) 34	-66 ± 9(5) 12	- 66 ± 27(4) 36	-1o8 ± 12(6) 16	-1o6 ± 17(6) 52
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	88 ±96(6) 1o9	+ 19 ± 35(2) 33	- 7 ±22(5) 28	+ 4 ±15(2) 17	- 49 ± 17(4) 44	- 4o ± 14(6) 29

Tabelle 2 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht
Versuch 25 - 35

	Minuten ta+2o	ta+3o	ta+4o	ta+5o	ta+6o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	+24o ±159(6) 35	+288 ±264(3) 53	+4o7 ±377(3) 61	+132 ±197(2) 57	+ 66 ± 79(3) 28
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	+677 ±455(5) 52	+647 ±34o(3) 47	+582 ±397(3) 58	+647 ±143o(2) 186	+525 ±617(3) 99
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	- 95 ± 14(6) 28	-98 ±13(3) 27	- 92 ± 17(3) 32	- 96 ± 27(2) 53	- 87 ± 26(3) 44
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	- 99 ± 15(5) 35	-1o3 ± 13(3) 34	-1o2 ± 21(3) 54	- 97 ± 25(2) 58	- 9o ± 23(3) 44
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	- 42 ± 5(4) 11	- 4o ± 15(3) 31	- 34 ± 14(3) 26	- 38 ± 27(2) 54	- 4o ± 24(2) 5o

Tabelle 3: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 32 ooo KIE Trsaylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus A.
Versuche 36 - 38

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 3 (Ausnahmen in Klammern)

		Minuten				
	Kontrolle	3o	ta+o	ta+1o	ta+3o	ta+45
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	23.7 ±13.1 55.2	+11.3 ± 8.5(2) 24.3	+33.3 ±21.2(2) 37.2	+32.o ± 9.9(2) 17.8	-.-	+24.3 ± 1.4(2) 2.9
Thrombopl.-Zeit Sek.	6.8 ±o.2 2.9	+ 1.7 ± 2.3(2) 27.1	+ 5.5 ± 1.8(2) 14.6	+ 5.o ± o.4(2) 3.4	-.-	+ 5.2 ± 1.4(2) 11.7
Hitzefibrin ml	o.o33 ±o.oo8 24.2	-.-	-o.o31 ±o.oo7(2) 35o.o	-o.o31 ±o.oo7(2) 35o.o	-.-	-o.o23 ±o.oo7(2) 7o.o
Hämatokrit %	4o.5 ±2.7 6.7	-6.3 ±1.4 4.5	-8.2 ±5.9 18.9	-9.7 ±1o.9(2) 33.o	-1o.2 ± 6.3 23.o	-11.8 ± 2.7(2) 1o.1
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	295.o ± 71.o 24.1	-.-	-158.o ± 42.o(3o.7	-171.o ± 5.6(2) 4.5	-.-	-197.o ± 39.o(2) 4o.o

Tabelle 3: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 32 ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus A.
Versuche 36 - 38

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 3 (Ausnahmen in Klammern)

	Minuten ta+6o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	+2o.3 ± 1.4(2) 3.2
Thrombopl.-Zeit Sek.	+ 5.5 ± 1.8(2) 14.7
Hitzefibrin ml	-o.o21 ±o.oo3(2) 25.o
Hämatokrit %	-12.3 ± 1.4 4.9
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	-2o6.o ± 7.1(2) 8.o

Tabelle 3 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin/ kg Körpergewicht und 32 ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus A. Versuch 36 - 38

	Kontrolle	Minuten 3o	ta+o	ta+1o	ta+45	ta+6o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	237 ± 63 27	-.-	+261 ± 9(2) 2	+293 ± 44(2) 8	+262 ± 99(2) 2o	+25o ±214(2) 44
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	97 ± 55 57	-.-	- 57 ± 3o(2) 75	-68 ±15(2) 55	- 75 ± 12(2) 57	- 82 ± 2(2) 15
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	95 ± 7o 73	-.-	- 65 ± 29(2) 96	- 72 ± 6(2) 27	- 77 ± 12(2) 65	- 81 ± 1(2 1o

Tabelle 4: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 15o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus B. Versuche T_7- T_9

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 3 (Ausnahmen in Klammern)

		Minuten					
	Kontrolle	o	15	3o	45	ta+o	ta+15
Partielle	28.1(2)	-1.8	-1.6	-2.4	+1.5	+3.8	+2.1
Thrombopl.-	±1o.2	±5.1	±4.7	±5.6	±5.o	±4.7	±1.7
Zeit Sek.	36.3	19.3	17.8	21.8	16.9	14.8	5.7
Thrombopl.-	7.o	+o.9	+1.o	+1.o	+1.2	+1.2	+1.7
Zeit Sek.	±o.3(2)	±o.4	±1.2	±o.2	±o.6	±o.5	±1.6
	3.9	5.1	15.o	2.5	7.3	6.1	18.3
Hitzefibrin	o.o33	-o.oo8	-o.o12	-o.o12	-o.o13	-o.o18	-o.o2o
ml	±o.o11	±o.oo5	±o.oo4	±o.oo2	±o.oo2	±o.oo1	±o.oo2
	33.2	2o.o	19.1	9.6	11.o	6.7	15.4
Hämatokrit	4o.5	-6.o	-9.3	-1o.3	-12.o	-14.9	-14.7
%	± 2.7	±2.2	±5.7	± 1.7	± o.7	± 3.6	± 6.9
	6.7	6.4	18.3	5.6	2.5	11.o	25.8
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	279.o ± 9.9(2) 3.5	-.-	-.-	-26.o ±24.o(2) 9.4	-.-	-52.o ±38.2(2) 16.8	-31.o ±25.4(2) 1o.2

Tabelle 4: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 15o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus B.
Versuche T_7 - T_9

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 3 (Ausnahmen in Klammern)

	Minuten
	ta+3o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	+o.9(2) ±1.7 5.7
Thrombopl.-Zeit Sek.	+1.3 ±o.5(2) 6.o
Hitzefibrin ml	-o.o2o ±o.oo3(2) 23.o
Hämatokrit %	-14.4 ± 1.o(2) 3.8
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	-.-

Tabelle 4 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 15o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus B. Versuche T_7 - T_9

	Kontrolle	Minuten o	15	3o	45	ta+o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	154 ±23(2) 15	+535 ±38o(2) 54	+364 ± 53(2) 1o	+2o4 ±181(2) 51	+221 ±123(2) 33	+173 ±1o3(2) 32
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	7o ±3o(2) 42	+2o5 ± 64(2) 28	+138 ± 66(2) 32	+116 ± 51(2) 27	+11o ± 59(2) 33	+132 ±128(2) 63
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	1oo ±112(2) 112	+ 5 ±29(2) 28	- 18 ± 18(2) 24	-19 ± 1(2) 1	-17 ± 5(2) 6	-15 ±15(3) 18
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	97 ±1o9(2) 112	- 14 ± 15(2) 18	-25 ±18(2) 25	-26 ± 6(2) 8	-23 ±11(2) 15	-22 ±16(2) 21
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	99 ±111(2) 112	+ 4 ±31(2) 3o	-2o ±18 23	-2o ± 3(2) 4	-18 ± 7(2) 9	-15 ±16(2) 19

Tabelle 4 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 15o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus B. Versuche T_7 - T_9

	Minuten ta+15
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	+16o ±225(2) 72
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	+3o4 ±149(2) 39
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	-43 ± 7(2) 12
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	-49 ± 6(2) 12
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	-43 ± 6(2) 11

Tabelle 5: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 14o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus B.
Versuche 65 - 68

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 4 (Ausnahmen in Klammern)

		Minuten					
	Kontrolle	o	15	3o	45	ta+o	ta+15
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	22.4 ± 5.o 22,4	- o.7 ± 1.4 6.5	+ 5.7 ± 1.7 6.1	+11.2 ± 8.4 25.o	+24.2 ±14.2 3o.4	+22.5 ± 1.7(3) 3.8	+23.3 ± 8.9 19.5
Thrombopl.-Zeit Sek.	6.4 ± o.6 9.9	+ o.8 ± 1.o 13.9	+ 1.9 ± o.6 7.2	+ 2.9 ± o.6 6.4	+3.o ±o.7(3) 7.4	+4.o ±1.o(3) 9.6	+4.8 ±1.o 8.9
Hitzefibrin ml	o.o39 ±o.o1o 25.6	-o.oo5 ±o.oo1 2.9	-o.o15 ±o.oo4 16.6	-o.o24 ±o.oo6 39.9	-o.o28 ±o.oo8 72.7	-o.o31 ±o.oo6(3) 75.o	-o.o3? ±o.oo4 66.5
Hämatokrit %	37.3 ± 5.4 14.4	- 3.2 ± 4.3 12.6	- 6.9 ± 1.4 4.6	- 6.3 ± 1.4 4.5	-1o.6 ± 1.4 5.3	-1o.5 ± 3.8(3) 13.8	-12.6 ± o.5 2.o
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	269.o ± 56.o 2o.8	- 29.o ± 58.o 24.4	- 63.o ± 67.o 32.5	-91.o ±81.o 45.8	-159.o ± 3.o(3) 2.7	-153.o ± 7.o(3) 6.o	-189. ±12.5 15.6

Tabelle 5: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 14o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus B.
Versuch 65 - 68

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 4 (Ausnahmen in Klammern)

	Minuten ta+3o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	+ 17.o ± 7.3(2) 18.6
Thrombopl.-Zeit Sek.	+ 3.4 ±1.6(2) 16.3
Hitzefibrin ml	-o.o32 ±o.oo9(2) 128.o
Hämatokrit %	-.-
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	-.-

Tabelle 5 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin pro kg Körpergewicht und 14o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus B.
Versuche 65 - 68

		Minuten				
	Kontrolle	o	15	3o	45	ta+o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	128 ± 52 41	+15o ± 86 31	+116 ± 87 36	+69 ±49 25	+3o9 ±327 75	+327 ±2o3(3) 45
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	73 ±33 45	+119 ± 79 41	+13o ±117 58	+118 ±113 59	+2o1 ±134(3) 49	+479 ± 83(2) 15
Thrombelastogramm maximale Amplitude mE	118 ± 46 39	-27 ±24 26	-64 ±74 137	-67 ±81 159	-89 ±59 179	-79 ±17(3) 5o
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	111 ± 49 44	-27 ±26 31	-36 ±26 35	-35 ±32 42	-65 ±33 72	-79 ±14(3) 44
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	117 ± 46 39	-27 ±23 26	-37 ±25 31	-36 ±33 41	-67 ±34 68	-79 ±17(3) 45

Tabelle 5 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 14o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus B.
Versuche 65 - 68

	Minuten ta+15	ta+3o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	+226 ± 5o 14	+27o ± 33(2) 8
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	+963 ±486(2) 47	+45o ±134(2) 28
Thrombelastogramm maximale Amplitue m_E	-88 ±15 5o	-87 ±29(2) 93
Thrombelastogramm Amplitude bei 3o' B_{3o}	-86 ±11 44	-85 ±18(2) 69
Thrombelastogramm Amplitude bei 6o' B_{6o}	-88 ±15 52	-86 ±3o(2) 97

Tabelle 6: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 16o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus C.
Versuche T_{1o}-T_{11}

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 2

		Minuten		
	Kontrolle	45	ta+1o	ta+15
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	24.7 ± 1.o 2.4	+5.9 ±1.o 3.o	+1o.3 ± 1.o 3.5	+13.2 ± 4.3 11.5
Thrombopl.-Zeit Sek.	6.1 ±o.3 4.9	+1.5 ±o.5 6.6	+1.9 ±o.3 3.8	+2.2 ±1.2 14.5
Hitzefibrin ml	o.o32 ±o.oo3 9.4	-o.oo5 ±o.oo9 33.4	-o.o13 ±o.oo3 15.8	-o.o11 ±o.oo3 14.3
Hämatokrit %	42.7 ± 1.o 2.3	-9.5 ±7.9 23.8	-9.7 ±1o.9 33.o	-11.o ± 3.6 11.4
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	199.o ±1o9.o 55.o	-96.o ±29.5 28.6	-121.o ± 13.7 17.6	-98.o ± 7.1 7.o

Tabelle 6 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 16o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus C. Versuche $T_{1o} - T_{11}$

	Minuten			
	Kontrolle	45	ta+1o	ta+15
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	196 ±119 61	+919 ±298 27	+413 ±223 37	+811 ±613 52
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	143 ±137 96	+154 ±154 5o	+54 ±52 26	+17o ±166 53
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	124 ± 11 9	+14 ±12 9	-33 ± 2 2	-26 ± 5 5
Thrombelastogramm Amplitude bei 3o' B_{3o}	1o8 ± 14 13	-44 ±38 59	-29 ±15 19	-51 ±47 82
Thrombelastogramm Amplitude bei 6o' B_{6o}	12o ± 9 8	-2o ±15 15	-31 ±13 15	-26 ± 8 9

Tabelle 7: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 16o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus C.
Versuche 42, 43, 63, 64

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 4 (Ausnahmen in Klammern)

		Minuten				
	Kontrolle	45	ta+1o	ta+15	ta+3o	ta+6o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	25.6 ± 1.6 6.2	+8.5 ±5.1 14.9	+35.8 ±32.8(3) 53.7	+3o.1 ±28.3 49.o	+31.1 ±23.1 4o.7	+31.9 ± 7.9(2) 13.7
Thrombopl.-Zeit Sek.	6.8 ±o.7 1o.3	+2.6 ±2.3 24.4	+3.8 ±2.6(3) 24.6	+4.2 ±2.7 24.6	+4.5 ±1.7(3) 15.1	+4.5 ±2.5(2) 24.3
Hitzefibrin ml	o.o31 ±o.oo3 9.7	-o.o17 ±o.oo5 35.9	-o.o21 ±o.oo5(3) 5o.o	-o.o22 ±o.oo4 44.5	-o.o23 ±o.oo3 37.5	-o.o2o ±o.oo3(2) 27.3
Hämatokrit %	39.5 ± 1.o(2) 3.9	-1.2 ±4.5(2) 12.1	-.- 	-9.3 ±2.2(2) 7.3	-.- 	-.-
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	2o5.o ± 74.o 36.1	-94.o ±26.o(3) 23.4	-97.o ±26.o(2) 24.o	-112.o ± 35.o 37.7	-1o8.o ± 65.o(3) 67.1	-1o3.o ± 8.5(2) 8.3

Tabelle 7 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 16o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus C.
Versuche 42, 43, 63, 64

	Kontrolle	Minuten 45	ta+1o	ta+15	ta+3o	ta+6o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	158 ± 21 13	+288 ± 83(3) 19	+1216 ± 221(3) 16	+1582 ±138o 8o	+1o85 ± 865(3) 7o	+999 ±632(2) 55
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	1o4 ± 68 65	+138 ± 19(2) 8	+759 ±278(3) 32	+596 ±36o(2) 52	+976 ±855(3) 79	+1288 ± 3o9(2) 22
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	115 ± 69(5) 6o	-72 ±37 86	-72 ± 9(3) 21	-81 ±21(3) 62	-66 ± 9(2) 18	-82 ± 4(2) 12
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	112 ± 69(5) 62	-76 ±31 86	-96 ±2o(3) 125	-91 ±22(3) 1o4	-77 ±14(2) 4o	-98 ±13(2) 93
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	114 ± 67(5) 59	-72 ±36 86	-75 ±1o(3) 24	-81 ±44(3) 133	-74 ±18(2) 45	-.-

Tabelle 8: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 16o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus D.
Versuche T_4 - T_6

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 3 (Ausnahmen in Klammern)

		Minuten				
	Kontrolle	45	ta+15	ta+3o	ta+45	ta+6o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	19.7 ± 1.9 9.7	+o.5 ±5.7 28.3	+2.o ±1.2 5.5	+1.8 ±5.o 23.3	+3.5 ±5.9 25.4	+4.3 ±4.5 18.8
Thrombopl.-Zeit Sek.	6.2 ±o.2 3.3	+o.3 ±o.2 3.1	+o.7 ±o.5 7.3	+o.5 ±o.7 1o.4	+o.2 ±o.2 3.1	+o.7 ±o.2 2.9
Hitzefibrin ml	o.o3o ±o.o1o 33.3	-o.oo8 ±o.oo4 18.2	-o.o1o ±o.oo5 25.o	-o.o12 ±o.oo5 27.8	-o.o11 ±o.oo4 21.o	-o.o12 ±o.oo3 16.7
Hämatokrit %	4o.5 ± 8.6 21.3	-9.6 ±7.1(2) 23.1	-12.6 ±4.2(2) 14.5	-11.1 ± 1.7(2) 5.8	-11.9 ± 5.o(2) 17.5	-11.8 ± 5.6 19.5
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	276.o ± 35.4 12.8	-3o.o ±6.3(2) 2.8	-29.o ±37.4 15.1	-78.o ±18.7(2) 9.5	-41.o ±4o.6 17.3	-41.o ±45.3 19.2

Tabelle 8: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 16o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus D.
Versuche T_4 - T_6

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 3 (Ausnahmen in Klammern)

	Minuten ta+9o	ta+12o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	+4.8 ±5.3(2) 21.6	+3.3 ±6.8(2) 29.5
Thrombopl.-Zeit Sek.	+o.5 ±o.5(2) 7.5	+o.2 ±o.3(2) 4.7
Hitzefibrin ml	-o.o14 ±o.oo5(2) 31.3	-o.o12 ±o.oo4(2) 22.2
Hämatokrit %	-14.5 ± 5.6(2) 21.5	-13.o ± 3.6(2) 13.1
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	-32.o ±13.3(2) 5.4	-27.o ±12.7(2) 5.1

Tabelle 8 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 16o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus D. Versuche T_4 - T_6

	Minuten				
	Kontrolle	45	ta+15	ta+3o	ta+45
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	1o3 ± 35 34	+38 ±41 29	+258 ±117 32	+98 ±98 48	+31 ±33(2) 24
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	69 ±29(2) 42	+25o ±1o3 32	+224 ±132 45	+163 ±1o8 47	+145 ±1oo(2) 47
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_B	1o6 ± 5o(2) 47	-45 ± 1 2	-42 ±28 44	-4o ±29 44	-22 ± 5(2) 6
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	1o1 ± 45(2) 45	-46 ± 7 12	-44 ±23 4o	-4• ±26 11	-28 ± 8(2) 11
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	1o3 ± 47(2) 46	-43 ± 8 13	-39 ±26 41	-38 ±3o 46	-21 ± 8(2) 1o

Tabelle 8 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 16o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus D. Versuche T_4 - T_6

	Minuten ta+6o	ta+9o	ta+12o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	+154 ±1o2 4o	-.-	+115 ±123(2) 57
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	+4o6 ±579 121	-.-	+81 ±17(2) 11
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	-53 ±29(2) 55	-.-	-18 ±15(2) 17
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	-53 ±31(2) 64	-.-	-22 ± 6(2) 8
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	-5o ±29(2) 54	-.-	-15 ±15(2) 17

Tabelle 9: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 145 ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus D.
Versuche 44, 45, 46, 6o, 61, 62

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 6 (Ausnahmen in Klammern)

		Minuten				
	Kontrolle	45	ta+o	ta+15	ta+3o	ta+45
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	29.5 ±15.8 53.7	+ 5.7 ±28.o 79.5	+37.7 ±11.o(5) 16.4	+36.3 ±23.5(5) 35.7	+31.6 ±22.5(4) 36.7	+29.o ± 4.4(4) 7.5
Thrombopl.-Zeit Sek.	6.1 ±o.3 4.9	+3.o ±1.6 17.5	+3.8 ±1.5(5) 15.2	+4.2 ±1.3(5) 12.6	+3.5 ±2.2(4) 22.9	+4.9 ±1.5(4) 13.6
Hitzefibrin ml	o.o41 ±o.o13 31.8	-o.o25 ±o.o11 68.7	-o.o28 ±o.o13 215.o	-o.o29 ±o.o15(5) 125.o	-o.o28 ±o.o1o(4) 77.o	-o.o3o ±o.oo8(4) 72.5
Hämatokrit %	39.5 ± 5.9(4) 14.9	-8.6 ±7.9(3) 25.1	-8.2 ±5.9(3) 18.9	-1o.4 ± 3.1(4) 1o.7	-9.5 ±1.o(2) 3.3	-.-
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	252.o ± 53.o 21.1	-1o8.o ± 25.o 17.4	-135.o ± 12.o(5) 1o.3	-137.o ± 19.o(5) 16.5	-134.o ± 14.o(3) 11.8	-12o.o ± 12.o(3) 9.1

Tabelle 9: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 145 ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus D. Versuche 44,45,46,6o,61,62

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 6 (Ausnahmen in Klammern)

	Minuten				
	ta+6o	ta+75	ta+9o	ta+1o5	ta+12o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	+16.2 ± 4.9(3) 1o.7	+1o.7 ± 7.6(3) 18.8	+ 8.3 ±11.8(3) 31.4	+18.1 ± 3.6(2) 7.6	+ 4.9 ± 3.2(3) 9.3
Thrombopl.-Zeit Sek.	+4.1 ±1.3(3) 12.8	+4.2 ±3.2(3) 31.1	+4.3 ±1.4(3) 13.4	+4.4 ±1.5(2) 14.3	+4.6 ±1.3(3) 12.1
Hitzefibrin ml	-o.o3o ±o.o1o(3) 92.5	-o.o34 ±o.oo6(3) 85.7	-o.o32 ±o.oo7(3) 77.8	-o.o35 ±o.o28(2) 465.o	-o.o32 ±o.o14(3) 155.o
Hämatokrit %	-.- 	-.- 	-.- 	-.- 	-.-
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	-118.o ± 6.o(3) 4.5	-125.o ± 4.o(2) 3.2	-143.o ± 15.o(2) 12.8	-134.o ± 12.o(2) 1o.1	-141.o ± 19.o(3) 17.1

Tabelle 9 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 145 ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus D.
Versuche 44, 45, 46, 6o, 61, 62

	Kontrolle	Minuten 45	ta+o	ta+15	ta+3o	ta+45
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	136 ± 34(3) 25	+14o ± 96 35	+758 ±518(5) 58	+1554 ± 681(5) 4o	+944 ±415(4) 38	+954 ±815(5) 75
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	47 ± 3(4) 6	+225 ±17o(5) 63	+579 ±4oo(5) 64	+543 ±125(3) 21	+13o6 ±16oo(2) 118	+1283 ± 615(4) 45
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	152 ± 36(4) 24	-74 ±18 23	-93 ±34 58	-115 ±4o(7) 1o8	-115 ±38(4) 1o2	-118 ± 9(5) 26
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	128 ± 11(4) 9	-6o ±21 31	-9o ±35 92	-122 ± 9 15o	-11o ± 28(4) 155	-1o4 ± 18(5) 75
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	159 ± 3(4) 19	-81 ±21 28	-1o8 ± 37 73	-124 ± 36(7) 1o3	-125 ± 43(4) 123	-125 ± 18(5) 53

Tabelle 9 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 145 ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus D.
Versuche 44, 45, 46, 6o, 61, 62

	Minuten ta+6o	ta+75	ta+9o	ta+1o5	ta+12o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	+618 ±525(2) 68	+225 ±169(3) 47	+129 ± 97(3) 37	+86 ±42(2) 19	+65 ±56(3) 28
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	-.-	+788 ±61o(3) 73	+11o3 ±115o(3) 1oo	-.-	+862 ±84o(3) 93
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	-115 ± 23(3) 62	-11o ± 16(2) 38	-113 ± 19(2) 49	-117 ± 2o(2) 57	-111 ± 2o(2) 49
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	-1o2 ± 19(3) 73	-89 ±13(3) 33	-91 ±17(3) 46	-98 ±18(2) 6o	-92 ±17(2) 47
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	-135 ± 1(2) 4	-111 ± 4o(3) 85	-111 ± 19(3) 4o	-124 ± 19(2) 54	-117 ± 2o(2) 48

Tabelle 1o: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 16o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus E.
Versuche $T_1 - T_3$

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 3 (Ausnahmen in Klammern)

		Minuten				
	Kontrolle	45	ta+15	ta+3o	ta+45	ta+6o
Partielle	23.4	±o.o	-o.1	+2.7	+3.4	+o.3
Thrombopl.-	± 3.5	±3.1	±3.3	±2.8	±3.o	±4.o
Zeit Sek.	14.9	17.5	14.2	1o.7	11.2	16.9
Thrombopl.-	6.4	+o.5	+o.8	+1.o	+o.8	+o.9
Zeit Sek.	±o.4	±o.6	±o.3	±o.3	±o.4	±o.2
	6.2	8.7	4.2	4.o	5.6	2.7
Hitzefibrin	o.o32	-o.oo9	-o.o15	-o.o11	-o.o12	-o.oo9
ml	±o.oo7	±o.oo6	±o.oo2	±o.oo6	±o.oo4	±o.oo6
	21.9	26.1	11.8	28.6	2o.o	26.1
Hämatokrit	41.4	-9.o	-9.7	-9.o	-1o.o	-9.7
%	± o.7	±4.o	±6.6	±5.9	± 5.9	±8.8
	1.7	12.3	2o.2	18.2	18.8	28.8
Thrombozyten x $1o^3/mm^3$	279.o	-25.o	-19.o	-21.o	-35.o	-2o.o
	± 56.o	±58.5	±61.5	±8o.2	±73.o	±79.5
	2o.1	23.o	23.6	31.o	29.9	35.o

Tabelle 1o: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 16o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus E.
Versuch $T_1 - T_3$

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 3 (Aushahmen in Klammern)

	Minuten ta+9o	ta+12o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	-o.9 ±2.9(2) 12.9	+4.6 ±6.4(2) 22.9
Thrombopl.-Zeit Sek.	+o.7 ±o.3(2) 4.2	+o.4 ±o.4(2) 5.9
Hitzefibrin ml	-o.o11 ±o.oo5(2) 23.8	-o.o11 ±o.oo5(2) 23.8
Hämatokrit %	-13.4 ±22.2(2) 79.2	-13.6 ±22.2(2) 83.o
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	-33.o ±41.o(2) 16.7	-37.o ±41.o(2) 16.9

Tabelle 1o (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o und 16o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus E. Versuche T_1 - T_3

	Kontrolle	Minuten 45	ta+15	ta+3o	ta+45	ta+6o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	137 ± 27 2o	+1o7 ± 75(2) 31	+273 ±166 41	+184 ± 12 5	+ 76 ± 78 37	+ 81 ± 81 37
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	76 ±23 3o	+814 ±625 71	+734 ±734 91	-.-	-.-	-.-
Thrombelastogramm maximale Amplitude $^{m}_{E}$	84 ±19 22	-26 ±5o(2) 86	-4o ±26 59	-38 ±23 5o	-47 ±31 82	-5o ±21 6o
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	82 ±18 22	-28 ±45(2) 84	-41 ±25 61	-4o ±24 58	-47 ±28 82	-51 ±19 61
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	9o ±17(2) 19	-.-	-37 ±3o(2) 58	-44 ±25 55	-52 ±3o 81	-56 ±21 61

Tabelle 11: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 15o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus E.
Versuch 47, 48, 49, 58, 59

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche:m n= 5 (Ausnahmen in Klammern)

	Minuten					
	Kontrolle	45	ta+15	ta+3o	ta+45	ta+6o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	17.8 ±14.o 79.5	+12.7 ± 6.1 2o.1	+38.2 ±36.6 63.5	+33.2 ±18.8(4) 36.9	+24.5 ± 4.9(3) 11.6	+2o.o ±14.o(3) 37.o
Thrombopl.-Zeit Sek.	6.4 ±o.4 3.1	+2.o ±o.4 2.4	+2.8 ±o.3 1.1	+2.8 ±o.3(4) 1.1	+2.8 ±o.8(3) 7.6	+2.1 ±o.5(3) 3.5
Hitzefibrin ml	o.o45 ±o.o21 46.7	-o.o21 ±o.o13 54.o	-o.o26 ±o.o1o 52.5	-o.o25 ±o.o1o(4) 5o.o	-o.o19 ±o.o16(3) 61.5	-o.o23 ±o.oo9(3) 41.o
Hämatokrit %	38.6 ± 3.1 8.o	-9.1 ±3.6(4) 12.2	-11.9 ± 7.9(2) 39.8	-1o.2 ± 6.3(3) 23.o	-11.8 ± 2.7(2) 1o.1	-11.7 ± 6.1(2) 22.6
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	3o5.o ± 38.o 12.5	-1o7.o ±1o2.o 51.5	-141.o ± 46.o 28.1	-151.o ± 62.o(4) 4o.3	-155.o ± 6o.o(3) 4o.2	-166.o ± 37.o(3) 41.7

Tabelle 11: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 15o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus E.
Versuch 47, 48, 49, 58, 59

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 5 (Ausnahmen in Klammern)

	Minuten			
	ta+75	ta+9o	ta+1o5	ta+12o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	+13.9 ± 7.1(2) 23.1	+14.2 ±11.2(2) 34.9	+14.2 ± 8.8(2) 27.5	+ 9.2 ± 1.o(2) 36.7
Thrombopl.-Zeit Sek.	+1.5 ±1.3(2) 22.8	+1.6 ±o.3(2) 1.2	+1.6 ±o.3(2) 1.2	+1.5 ±o.3(2) 1.3
Hitzefibrin ml	-o.o21 ±o.oo3(2) 12.5	-o.o15 ±o.oo7(2) 23.3	-o.o16 ±o.oo4(2) 13.8	-o.o16 ±o.oo4(2) 13.8
Hämatokrit %	-.-	-.-	-.-	-12.5 ± 8.4(2) 32.2
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	-136.o ± 59.o(2) 35.o	-147.o ± 98.o(2) 62.o	-121.o ± 54.o(2) 29.2	-123.o ± 74.o(2) 4o.6

Tabelle 11 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 15o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus E.
Versuch 47, 48, 49, 58, 59

	Minuten					
	Kontrolle	45	ta+15	ta+3o	ta+45	ta+6o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	117 ± 9o(4) 77	+15 ±171 1o6	+1o78 ± 287(6) 24	+699 ±542(3) 66	+443 ±246(3) 43	+452 ±334(3) 6o
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	51 ± 6(4) 12	+322 ±321(4) 86	+596 ±15o 23	+428 ±295(3) 62	+3o7 ±28o(3) 78	+31o ±13o(3) 36
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	185 ± 98 53	-13o ± 4o(6) 73	-138 ±35(6) 74	-132 ± 43(4) 81	-124 ± 47(4) 77	-117 ± 9(3) 13
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	183 ± 99 54	-135 ± 36(6) 75	-162 ± 14(6) 67	-144 ± 36(4) 92	-133 ± 42(4) 84	-131 ± 11(3) 21
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	184 ±1o3 51	-13o ± 38(6) 7o	-134 ± 29(6) 3o	-132 ± 43(4) 58	-123 ± 47(4) 77	-118 ± 17(3) 26

Tabelle 11 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und 15o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus E.

	Minuten ta+75	ta+9o	ta+1o5	ta+12o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	+146 ± 48(2) 18	+137 ± 2(2) 8	-.-	+186 ± 52(2) 17
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	+354 ±424(2) 118	+227 ±185(2) 67	-.-	+84 ±59(2) 44
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	-.-	-83 ±51(2) 5o	-.-	-71 ±29(2) 25
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	-.-	-91 ±51(2) 56	-.-	-79 ±31(2) 3o
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	-.-	-84 ±5o(2) 5o	-.-	-7o ±31(2) 27

Tabelle 12: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und von 1 M Milchsäure (4ml/kg/h).
Versuche 51 - 54

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffitient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 4 (Ausnahmen in Klammern)

		Minuten			
	Kontrolle	45	ta+o	ta+15	ta+3o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	2o.4 ± 2.4 11.8	+19.6 ±11.3(2) 28.2	+21.4 ± 5.5(2) 13.2	+1o.5 ± 8.1 26.2	+22.4 ± 3.6(3) 8.4
Thrombopl.-Zeit Sek.	6.3 ±o.4 6.6	+2.4 ±o.6(2) 6.9	+3.5 ±o.9(2) 9.2	+1.8 ±o.9(3) 11.1	+3.9 ±2.6(3) 26.6
Hitzefibrin ml	o.o34 ±o.o2o 58.7	-o.o2o ±o.oo8(2) 57.1	-o.o2o ±o.oo8(2) 57.1	-o.o19 ±o.oo7 46.5	-o.o16 ±o.oo8(3) 44.5
Hämatokrit %	41.o ± 1.4 3.4	-.-	-.-	-11.9 ± 7.1(2) 24.4	-1o.4 ± 2.2(2) 7.2
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	258.o ± 32.o 12.4	-99.o ± 15.5(2) 9.8	-124.o ± 28.o(2) 21.o	-111.o ± 24.o 16.3	-118.o ± 27.o(3) 19.3

Tabelle 12: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht und von 1 M Milchsäure (4ml/kg/h).
Versuche 51 - 54

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 4 (Ausnahmen in Klammern)

	Minuten ta+45	ta+6o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	+14.5 ± 9.8(2) 28.o	+14.8 ± 8.o(3) 24.1
Thrombopl.-Zeit Sek.	+3.9 ±1.1(2) 1o.7	+3.2 ±1.6(3) 16.8
Hitzefibrin ml	-o.o2o ±o.oo8(2) 57.1	-o.o11 ±o.oo6(3) 26.1
Hämatokrit %	-.-	-12.3 ± 1.4(3) 4.9
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	-154.o ± 28.o(2) 26.8	-152.o ± 15.o(3) 14.1

Tabelle 12(Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin/kg Körpergewicht und von 1 M Milchsäure (4ml/kg/h).
Versuche 51 - 54

	Minuten				
	Kontrolle	45	ta+o	ta+15	ta+3o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	115 ± 61(7) 53	+257 ±2o4(2) 55	+147 ± 1o(2) 26	+ 99 ± 34 16	+199 ± 46(3) 15
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	93 ±58(7) 62	+966 ±7o4(2) 67	+527 ± 14(2) 23	-.-	+5o2 ±256(2) 43
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	88 ±44(7) 5o	-54 ±11(2) 33	-51 ± 1(2) 3	-6o ±24 86	-57 ±25(3) 78
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	91 ±32(7) 35	-61 ± 8(2) 27	-57 ± 1(2) 3	-68 ±2o 87	-64 ±21(3) 77
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	91 ±31(7) 34	-58 ± 5(2) 13	-55 ± 1(2) 3	-64 ±24 89	-6o ±25(3) 81

Tabelle 12 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin pro kg Körpergewicht und von 1 M Milchsäure (4ml/kg/h).
Versuche 51 - 54

	Minuten	
	ta+45	ta+6o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	-.-	+1o4 ± 46(3) 21
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	-.-	-.-
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	-.-	-66 ±28(3) 128
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	-.-	-72 ± 1(3) 6
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	-.-	-7o ± 2(3) 1o

Tabelle 13: Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht, 12o ooo KIE Trasylol / kg Körpergewicht verabreicht nach Modus E und von 1 M Milchsäure (4ml/kg/h). Versuche 55 - 57

Angegeben sind die mittleren Ausgangswerte ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % als Kontrolle und die mittleren Differenzen von den Ausgangswerten ± Standardabweichung und Variationskoeffizient in % während der Versuchsdauer.
Zahl der Versuche: n = 3 (Ausnahmen in Klammern)

		Minuten				
	Kontrolle	45	ta+15	ta+3o	ta+45	ta+6o
Partielle Thrombopl.-Zeit Sek.	18.3 ± 4.1 21.9	+21.9 ±12.5 31.2	+33.7 ± 8.7 16.8	+25.6 ±1o.7 24.4	+17.5 ± 7.1(2) 19.9	+17.4 ± 3.6(2) 1o.1
Thrombopl.-Zeit Sek.	6.5 ±o.3 4.6	+3.1 ±o.9 9.4	+7.4 ±1.2 8.6	+5.8 ±1.4 11.4	+5.9 ±o.8(2) 6.4	+6.1 ±1.1(2) 8.7
Hitzefibrin ml	o.o37 ±o.oo6 16.2	-o.o24 ±o.oo6 46.1	-o.o27 ±o.oo5 5o.o	-o.o29 ±o.oo3 37.5	-o.o28 ±o.oo3(2) 33.3	-o.o23 ±o.oo5(2) 35.7
Hämatokrit %	4o.4 ± 6.8 16.8	-8.9 ±8.5(2) 11.9	-11.4 ± 4.1(2) 19.5	-9.5 ±6.6 21.4	-12.6 ± 5.4(2) 5.1	-.-
Thrombozyten x $1o^3$/ mm^3	3oo.o ± 26.o 8.7	-81.o ± 7.o(2) 3.2	-137.o ± 27.o 17.2	-95.o ±97.o(2) 47.3	-.-	-.-

Tabelle 13 (Forts.): Untersuchungswerte bei Infusion von 6o ml Dextran 6o, 4oo NIH- Einheiten Test- Thrombin / kg Körpergewicht, 12o ooo KIE Trasylol verabreicht nach Modus E und von 1 M Milchsäure (4ml/kg/h). Versuche 55 - 57

	Minuten					
	Kontrolle	45	ta+15	ta+3o	ta+45	ta+6o
Thrombelastogramm r - Zeit Sek.	66 ± 8(2) 12	+259 ±31o(2) 88	+814 ±739(2) 84	+997 ±56o 53	+1oo2 ± 55o(2) 52	+1623 ±175o(2) 92
Thrombelastogramm k - Zeit Sek.	76 ±36(2) 47	-.-	-.-	-.-	-.-	-.-
Thrombelastogramm maximale Amplitude m_E	87 ±29(2) 33	-59 ± 5(2) 18	-67 ± 2(2) 11	-7o ±11 6o	-75 ±11(2) 98	-81 ± 6(2) 1oo
Thrombelastogramm Amplitude nach 3o' B_{3o}	83 ±22(2) 27	-59 ± 1(2) 2	-69 ± 4(2) 27	-73 ± 7 75	-76 ± 9(2) 122	-78 ± 5(2) 113
Thrombelastogramm Amplitude nach 6o' B_{6o}	86 ±27(2) 31	-58 ± 6(2) 2o	-67 ± 1(2) 7	-69 ±1o 58	-74 ±12(2) 1o9	-8o ± 7(2) 117

3. Ergebnisse

Blindversuche
(Versuche L_1 - L_5) (Tabelle 1)

Das Gewicht der Tiere lag zwischen 3.2 kg und 4.3 kg, daraus errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 3.9 kg.

Sie erhielten alle ein Infusion von 6o ml Dextran 6o.

Durch die unterschiedliche Versuchsdauer wurden ihnen zwischen 17.7 ml und 65.o ml physiologische Kochsalzlösung inkorporiert, was im Durchschnitt 12.o ml pro kg Körpergewicht entspricht.

Es wurden zwischen 53.o ml und 8o.o ml Blut entnommen, enspricht 17.o ml / kg Körpergewicht.

Der durchschnittliche Ausgangswert der partiellen Thromboplastinzeit lag bei 19.5 $\pm$ 3.4 Secunden. (Variationskoeffizient 34.o%). Während des Versuchsverlaufes schwankte der Mittelwert nur um die Differenz von einer Sekunde in negativen und in positiven Bereich. Eine Veränderung konnte im Blindversuch hier nicht festgestellt werden.

Bei der Thromboplastinzeit konnte eine ähnliche Schwankung wie bei der partiellen Thromboplastinzeiz festgestellt werden. Die Schwankung belief sich zwischen dem Ausgagswert von 7.2 $\pm$ 1.o Sekunden (Variationskoeffizien 13.9 %) und dem Wert bei 6o Minuten ta"Thrombin" von 8.2 $\pm$ 1.o Sekunden. Entspricht bei einer Umrechnung durch die Quickeichkurve einer Abnahme von 8o % auf 33 %.

Das Hitzefibrin betrug als Ausgangswert o.o38 $\pm$ o.oo7 ml (Variationskoeffizient 18.4%). Es nahm maximal bei 5o Minuten und 15 Minuten ta"Thrombin" auf -o.o11 $\pm$ o.o11ml ab. 6o Minuten ta betrug der Wert o.o39 $\pm$ o.o11 ml.

Der durchschnittliche Ausgangswert des Hämatokriten lag bei 46.2 ± 9.5 %. (Variationskoeffizient 2o.5%). Er erreichte ein Minimum bei 45 Minuten ta von -16.5 ± 2.2 % zum Ausgangswertmittel. Erreichte dann einen Endwert von 35.6 ± 3.1 % am Ende des Versuches bei 6o Minuten ta.
Diese durch die Versuchsart bedingte Hyperinfusion wurde in allen Versuchen beibehalten.

Die Zahl der Blutplättchen war Schwankungen unterworfen. Das Ausgangswertmittel betrug 218 ± 37 x $1o^3/mm^3$. (Variationskoeffizient 17.o%). 3o Minuten ta nahm der Wert um -1o8.o ± 15.7 x $1o^3/mm^3$ ab. 6o Minuten ta betrug der Wert dann 1o8.o ± 16.4 x $1o^3/mm^3$, hatte also um 11o.o x $1o^3/mm^3$ im Vergleich zum Ausgangswert abgenommen.

Bei der Berechnung der Thrombelastogramm- Ergebnisse wurden sehr hohe Variationskoeffizienten gefunden. Vermutlich wirken sich unvermeidliche Ungenauigkeiten sehr stark auf die exakte Methode aus, sodaß jeder Parameter zu einer beträchtlichen Schwankung in der Grundgesamtheit der Ergebnisse führt.(1o,22)
Da der Variationskoeffizient bei allen Messungen hoch blieb, konnten die Ergebnisse dennoch miteinander verglichen werden.

Die Reaktionszeit betrug im Ausgangswertmittel 132 ± 54 Sekunden, fiehl die ersten 5o Minuten um -26 ± 28 Sekunden, nahm dann bei 3o Minuten ta um 66 ± 123 Sekunden zum Ausgangswert zu und betrug 6o Minuten ta 154 ± 42 Sekunden. Hatte sich während des gesamten Versuchsverlaufes also nicht beträchtlich verändert.

Die Thrombusbildungszeit hatte ein Ausgangswertmittel von 64 ± 25 Sekunden, erreichte einen Gipfel um den Wert bei 3o Minuten ta von +155 ± 148 Sekunden. Fiehl aber bei 6o Minuten ta wieder auf den Wert von 69 ± 34 Sekunden ab. Zeigte somit auch keine wesentliche Veränderung.

Die maximale Elastizität verringerte sich bei 15 Minuten ta um-135 ± 62 bei einem Ausgangswert von 2o2 ± 56. Bei 6o Minuten ta betrug der Wert 69 ± 66 und war somit um 134 gefallen. Der Abfall der Elastizität geht hier parallel mit der Thrombozytenabnahme bei 3o Minuten ta und 6o Minuten ta.
Eine Veränderung der Amplituden bei 3o und 6o minütiger Laufzeit des TEG konnte nicht festgestellt werden.

Bei den Blindversuchen konnte somit keine Veränderung des Gerinnungspotentials festgestellt werden.
Eine Thrombopenie von 11o ± 16.4 x $1o^3/mm^3$, also eine Abnahme der Thrombozyten um mehr als 5o% mußte verzeichnet werden und konnte mit der Thrombelastographie bestätigt werden.

Thrombin ohne Inhibitor
(Versuche 25 - 35) (Tabelle 2)

Das Gewicht der Tiere lag zwischen 2.2 kg und 4.9 kg, daraus errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 3.1 kg.

Sie erhielten alle eine Infusion von 6o ml Dextran 6o.

Es wurde zwischen 4.5 ml und 29.5 ml physiologische Kochsalzlösung inkorporiert, was einem Durchschnitt von 4.5 ml/ kg Körpergewicht entspricht.

Es wurden zwischen 19.o ml und 88.o ml Blut entnommen, enspricht 19.2 ml/ kg Körpergewicht.

Gelöst in 45 ml Dextran 6o wurden in einer Stunde 4oo NIH Thrombin/ kg Körpergewicht infundiert.

Durchschnittlicher Ausgangswert der partiellen Thromboplastinzeit betrug 22.3 ± 3.7 Sekunden. (Variationskoeffizient 16.6%). Der Wert stieg bereits 15 Minuten nach Beginn der Infusion auf 27.9 ± 6.o Sekunden, was einer Zunahme von + 5.6 Sekunden entspricht. Die Zeit bis zum Eintreten der Häutchenbildung verlängerte sich kontinuierlich und erreichte ein Maximum bei 1o Minuten ta Thrombin mit einer Zunahme von +4o.2 ± 18.7 Sekunden. 2o Minuten nach ta Thrombin betrug die Zunahme nur mehr + 22.2 ± 17.4 Sekunden. Dieser Wert änderte sich kaum mehr, und 6o Minuten ta Thrombin wurde eine Zunahme von + 23.5 ± 9.1 Sekunden gemessen.

Der Ausgangswert der Thromboplasinzeit betrug 7.1 ± o.1 Sekunden. (Variationskoeffizient 1.4%). Er nahm 15 Minuten nach Beginn der Infusion um + 2.5 ± 3.1 Sekunden zu. Entspricht einer Abnahme in der Quickeichkurve von 8o% auf 22%. Der Wert erreichte ein Maximum am Ende der Thrombininfusion mit einer Zunahme von + 3.6 ± o.6 Sekunden. (Abnahme auf 16%). Die Werte erholten sich dann wieder langsam, um bei 6o Minuten ta Thrombin einen

Wert von 9.9 ± 3.2 Sekunden zu erreichen. Entspricht 21% der Quickeichkurve.

Hitzefibrin betrug als Ausgangswert o.o41 ± o.o28 ml. (Variationskoeffizient 68.3%). Betrug 15 nach Beginn der Infusion o.o27 ± o.oo5 ml. Fiehl weiterhin ab bis auf eine Differenz von -o.o32 ± o.o12 ml am Ende der Thrombininfusion und -o.o32 ± o.oo5 ml 1o Minuten ta Thrombin. Der Wert blieb dann verhältnismäßig konstant: 5o Minuten ta Thrombin -o.o31 ± o.oo5 ml und 6o Minuten ta Thrombin -o.o28 ± o.oo5 ml.

Der Hämatokrit fiehl in Folge der steigenden Hyperinfusion konstant bis zum Ende des Versuches.

Die Blutplättchen hatten einen mittleren Ausgangswert von 234.o ± 57.9 x $1o^3/mm^3$.(Variationskoeffizient 24.7%). Der Wert nahm bereits 15 Minuten nach Beginn der Thrombininfusion um -76.o ± 37.o x $1o^3/mm^3$ ab und erreichte dann 5o Minuten nach Beginn der Thrombininfusion eine Differenz von -87.o ± 45.6 x $1o^3/mm^3$ und hatte somit ein Minimum erreicht. 2o Minuten ta Thrombin betrug die Differenz nur mehr -79.o ± 41.1 x $1o^3/mm^3$. 6o Minuten ta Thrombin betrug dann die durchschnittliche Plättchenzahl 169.o ± 77.1 x $1o^3/mm^3$, was einer Differenz von -65.o x $1o^3/mm^3$ entspricht.

Für das TEG gelten die gleichen Vermerke wie für die Blindversuche, obwohl bei den Versuchen 25 - 35 die Variationskoeffizienten in annehmbareren Grenzen blieben.

Die Reaktionszeit betrug als mittlerer Ausgangswert 212 ± 146 Sekunden. Sie blieb bis 5o Minuten nach Beginn der Thrombininfusion konstant und stieg bei diesem Zeitpunkt auf +184 ± 183 Sekunden an. Erreichte einen durchschnittlichen Maximalwert bei 1o Minuten ta Thrombin von + 419 ± 344 Sekunden. Bei 2o Minuten ta Thrombin stieg der Mittelwert um +24o ± 159 Sekunden und erreichte einen zweiten Gipfel bei 4o Minuten ta Thrombin von +4o7 ± 377 Sekunden. Von diesem Zeitpunkt fiehl der Wert wieder ab.

Die Thrombusbildungszeit hatte einen mittleren Ausgangswert bei 98 ± 73 Sekunden. Zeigte bei 3o Minuten laufender Infusion eine mittlere Zunahme von +98 ± 31 Sekunden. Erreichte ein Maximum bei 1o Minuten ta Thrombin von +772 ± 449 Sekunden. Fiehl von diesem Zeitpunkt dann kontinuierlich ab auf einen Endwert von +525 ± 617 Sekunden.

Die maximale Thrombuselastizität hatte einen mittleren Ausgangswert von 146 ± 61, fiehl dann kontinuierlich auf den Wert von -1o7 ± 16 bei Ende der Thrombininfusion. Blieb dann von 1o Minuten ta Thrombin an auf dem konstanten Wert um -97 ± 15 als Differenz und betrug bei 6o Minuten ta Thrombin als Differenz zum Ausgangswert -87 ± 26.

Diese obigen Werte entsprechen denen der Amplitude bei einer Laufzeit von 3o Minuten.

Die Amplitude bei Laufzeit von 6o Minuten hatte einen mittleren Ausgangswert von 88 ± 96. Dieser Wert blieb verhältnimäßig konstant, bis er bei 6o minütiger Thrombininfusion um -49 ± 17 zum Ausgangswert abgenommen hatte. Bei 1o Minuten ta Thrombin betrug der Wert -4o ± 14 zum Ausgangswert und diese Amplitude wurde dann konstant bis 6o Minuten ta Thrombin ermittelt.

Die Gerinnungsanalysen zeigen alle einen maximalen Ausschlag ihrer Mittelwerte 1o Minuten ta Thrombin. Nur die Blutplättchen und die mit ihnen parallel laufende Analyse der Amplituden des TEG zeigen einen Ausschlag ihrer Werte direkt am Ende der Thrombininfusionsperiode.

Inhibitor ohne Thrombin nach Modus B
(Versuche T_7 - T_9)(Tabelle 4)

Diese Versuche dienten als Blindversuche der Versuchsreihe "Inhibitor vor Thrombin" im Versuchstyp B.

Das Gewicht der Tiere lag zwischen 3.1 kg und 3.9 kg, daraus errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 3.3 kg.

Sie erhielten alle eine Infusion von 6o ml Dextran 6o.

Den Versuchsobjekten wurden 55.o ml, 55.o ml und 61.5 ml physiologischer Kochsalzlösung inkorporiert, was einem Durchschnitt von 17.3 ml/ kg Körpergewicht entspricht.

Es wurden 52.o ml, 65.o ml und 75.o ml Blut entnommen, entspricht 19.4 ml/ kg Körpergewicht.

Als Kallikrein- Trypsin -Inhibitor dienten 15o ooo KIE/ kg Körpergewicht Trasylol. Diese Menge an Trasylol wurde mittels Plastikspritzen in einer einmaligen Dosis von insgesamt 5oo ooo KIE pro Versuch inkorporiert. Das Einspritzen nahm 5 Minuten $\pm$ o Minuten in Anspruch, und erfolgte 27 $\pm$ o Minuten bis 19 $\pm$ o Minuten vor Beginn der Infusion von 45 ml Dextran 6o.(Entspricht dem Infusionsbeginn der 15 ml Dextranlösung im Infusionsschlauch). 19 Minuten vor Beginn der Dextraninfusion wurde ta Trasylol (Entsprechend dem Terminus ta Thrombin) bezeichnet. Die Verabreichung des Trasylol erfolgte gesamt vor der Thrombininfusion und wurde somit mit dem Modus B bezeichnet.

Der durchschnittliche Ausgangswert der partiellen Thromboplastinzeit betrug 28.1 $\pm$ 1o.2 Sekunden.(Variationskoeffizient 36.3%). Dieser Wert blieb praktisch während des gesamten Versuches konstant und erreichte nur ein geringes Maximum am Ende der Dextraninfusion, entspricht 8o Minuten ta Trasylol.

Der mittlere Ausgangswert der Thromboplasinzeit betrug 7.o ± o.3 Sekunden.(Variationskoeffizient 3.9%). Dieser Wert nahm maximal um +1.7 ± 1.6 Sekunden 95 Minuten ta Trasylol (1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) zu. Dies bedeutet eine Abnahme von 8o% auf 26% nach der Quick-eichkurve.

Hitzefibrin hatte einen mittleren Ausgangswert von o.o33 ± o.o11 ml.(Variationskoeffizient 33.2%). Es nahm kontinuierlich ab und erreichte das Minimum bei 95 Minuten ta Trasylol (1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von -o.o2o ± o.oo2 ml und bei 11o Minuten ta Trasylol (13o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) -o.o2o ± o.oo3 ml zum Ausgangswermittel.

Der Hämatokrit sank entsprechend der zunehmenden Hyperinfusion ab.

Der mittlere Ausgangswert der Blutplättchen betrug 279.o ± 9.9 x $1o^3/mm^3$.(Variationskoeffizient 3.5%). Der Abfall betrug -52.o ± 38.2 x $1o^3/mm^3$ 8o Minuten ta Trasylol (1oo Minuten nach Beginn der Trasylolgabe).

Die Thrombelastographie zeigte als mittleren Ausgangswert der Reaktionszeit 154 ± 23 Sekunden.(Variationskoeffizient 15%). Das Maximum der Zunahme war bereits bei Beginn der Dextraninfusion erreicht(2o Minuten ta Trasylol, 3o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) und betrug +535 ± 38o Sekunden. Der Wert fiehl dann wieder zum Ausgangswert hin ab, und betrug 95 Minuten ta Trasylol (1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) noch +16o ± 225 Sekunden.

Der mittlere Ausgangswert der Thrombusbildungszeit betrug 7o ± 3o Sekunden. Auch hier war ein Maximum 2o Minuten ta Trasylol erreicht. Es lautete +2o5 ± 64 Sekunden zum Ausgangswert. Ein kontinuierlicher Abfall des Maximums bis 65 Minuten ta Trasylol (85 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) konnte festgestellt werden. Beim Zeitpunkt 8o Minuten ta Trasylol (1oo Minuten nach Be-

ginn der Trasylolgabe) verlängerte sich die Thrombusbildungszeit wieder und erreichte ein zweites Maximum bei 95 Minuten ta Trasylol (1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von +3o4 ± 149 Sekunden.

Die maximale Thrombuselastizität hatte einen mittleren Ausgangswert von 1oo ± 112. Fiehl dann nach einer geringfügigen Zunahme kontinuierlich ab und erreichte einen minimalen Wert bei 95 Minuten ta Trasylol (1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von -43 ± 7.

Die Amplituden bei 3o und 6o Minuten Laufzeit zeigten nur unbedeutende Unterschiede zur maximalen Thrombuselastizität.

PTT und Thrombozyten, wie das Thrombelastogramm zeigten nur geringfügige Amplituden im Vergleich zu den Blindwerten. Der Ausschlaggipfel der Werte lag im Bereich 95 Minuten ta Trasylol oder 1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolapplikation. Einen großen Ausschlag der Amplitude verzeichnete zu diesem Zeitpunkt Quickwert und Hitzefibrin.
Reaktionszeit im TEG hatte nur einen Gipfelpunkt bei 2o Minuten ta Trasylol oder 3o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe.und einen zweiten bei 95 Minuten ta Trasylol oder 1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolapplikation.
Immerhin ist eine Reaktion des Gerinnungssystems, besonders auf das extrinsic system, allein nach Gabe von Trasylol mit Dextran zu verzeichnen.

Inhibitor vor Thrombin nach Modus B
(Versuche 65 - 68)(Tabelle 5)

Das Gewicht der Tiere lag bei 3.6 kg, nur Versuch 67 hatte ein Gewicht von 3.3 kg. Daraus errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 3.5 kg.

Sie erhielten alle eine Infusion von 6o ml Dextran 6o.

Den Versuchsobjekten wurden zwischen 57.o ml und 67.o ml physiologische Kochsalzlösung inkorporiert, was einem Durchschnitt von 17.4 ml/ kg Körpergewicht entspricht.

Es wurden zwischen 44.o ml und 67.o ml Blut entnommen, entspricht 16.6 ml/ kg Körpergewicht.

Gelöst in 45 ml Dextran 6o wurden in einer Stunde 4oo NIH Thrombin/ kg Körpergewicht infundiert.

Als Kallikrein- Trypsin- Inhibitor dienten 14o ooo KIE/ kg Körpergewicht Trasylol. Diese Menge an Trasylol wurde mittels Plastikspritzen in einer einmaligen Gabe von insgesamt 5oo ooo KIE pro Versuch appliziert. Das Einspritzen nahm 5 Minuten ± 8 Minuten in Anspruch, und erfolgte 27 ± 4 Minuten bis 22 ± 4 Minuten vor Beginn der Thrombininfusion. 22 Minuten vor Beginn der Thrombininfusion wurde mit ta Trasylol bezeichnet.
Die Verabreichung des Trasylol erfolgte gesamt vor der Thrombininfusion und wurde mit dem Modus B bezeichnet.

Durchschnittlicher Ausgangswert der partiellen Thromboplastinzeit betrug 22.4 ± 5.o Sekunden.(Variationskoeffizient 22.4%). Der Wert nahm bis zu einem Maximum bei 65 Minuten ta Trasylol (15 Minuten vorThrombin) von +24.2 ± 14.2 Sekunden zu. Bei 11o Minuten ta Trasylol (3o Minuten ta Thrombin) war die Zunahme noch +17.o ± 7.3 Sekunden.

Der Ausgangswert der Thromboplastinzeit betrug 6.4 ± o.6 Sekunden.(Variationskoeffizient 9.9%). Der Wert nahm kontinuierlich zu und erreichte ein Maximum bei 95 Minuten ta Trasylol (15 Minuten ta Thrombin) von +4.8 ± 1.o Sekunden zum Kontrollwertmittel. Bedeutet nach der Quickeichkurve eine Abnahme von 1oo% auf 15%. Der Wert bei 11o Minuten ta Trasylol (3o Minuten ta Thrombin) betrug +3.4 ± 1.6 Sekunden. (21% na h der Eichkurve),

Der mittlere Ausgangswert des Hitzefibrin betrug o.o39 ± o.o1o ml.(Variationskoeffizient 25.6%). Es fiehl kontinuierlich ab bis auf -o.o33 ± o.oo4 ml bei 95 Minuten ta Trasylol und -o.o32 ± o.oo9 ml bei 11o Minuten ta Trasylol (3o Minuten ta Thrombin).

Der Hämatokrit fiehl infolge der steigenden Hyperinfusion konstant bis zum Ende des Versuches.

Die Blutplättchen hatten einen mittleren Ausgangswert von 269.o ± 56.o x $1o^3/mm^3$. Auch ihre Zahl fiehl kontinuierlich ab und erreichte eine maximale Thrombopenie bei 95 Minuten ta Trasylol (15 Minuten ta Thrombin) in der Differenz von -189.o ± 12.5 x $1o^3/mm^3$ zur Kontrolle.

Bei der Thrombelastographie zeigte sich als mittlerer Kontrollwert der Reaktionszeit 128 ± 52 Sekunden.(Variationskoeffizient 41.o%). Nach einem geringen Maximum bei Beginn der Thrombininfusion, 2o Minuten ta Trasylol, von +15o ± 86 Sekunden fiehl der Wert wieder ab auf +69 ± 49 Sekunden 3o Minuten ta Trasylol (3o Minuten laufender Thrombininfusion). 15 Minuten später stieg der Wert wieder an, und erreichte ein Maximum bei 95 Minuten ta Trasylol (15 Minuten ta Thrombin) von +2?6 ± 5o Sekunden und 11o Minuten ta Trasylol (3o Minuten ta Thrombin von +27o ± 33 Sekunden.

Die Thrombusbildungszeit hatte einen mittleren Ausgangswert von 73 ± 33 Sekunden. Ein erstes Maximum wurde bei

15 Minuten laufender Thrombininfusion (35 Minuten ta Trasylol) erreicht und betrug +13o ± 117 Sekunden. Nach einer kurzen Remission der Werte, stiegen diese wieder an zum Maximum bei 95 Minuten ta Trasylol (15 Minuten ta Thrombin) von +963 ± 486 Sekunden als Differenz zum Kontrollwert. Die letzte Messung bei 11o Minuten ta Trasylol (3o Minuten ta Thrombin) betrug noch +45o ± 134 Sekunden.

Die maximale Thrombuselastizität hatte einen mittleren Ausgangswert von 118 ± 46. Ein kontinuierlicher Abfall konnte dann registriert werden bis 95 Minuten ta Trasylol (15 Minuten ta Thrombin) von -88 ± 5o. 15 Minuten später betrug die Messung noch -87 ± 29.

Die Meßwerte der TEG- Amplitude nach einer Laufzeit von 3o und 6o Minuten zeigte keine wesentlichen Unterschiede zur maximalen Thrombuselastizität.

Reaktionszeit und Thrombusbildungszeit im TEG zeigen im Gegensatz zu den anderen Gerinnungsanalysen zwei Maxima des Amplitudenausschlages. Ein geringeres 2o Minuten ta Trasylol oder zum Beginn der Thrombininfusion und ein zweites, größeres Maximum 95 Minuten ta Trasylol oder 15 Minuten ta Thrombin wie entsprechend die Thrombusbildungszeit bei den Blindwerten T_7 - T_9.
Alle anderen Analysen zeigten größte Amplitudenverschiebungen 95 Minuten ta Trasylol oder 15 Minuten ta Thrombin.
Nur die PTT erreicht dieses Maximum bereits 3o Minuten früher bei 65 Minuten ta Trasylol oder 45 Minuten nach Beginn der Thrombininfusion.
Bei allen Analysen wurde eine gewisse Tendenz zur Plateaubildung festgestellt.

Inhibitor ohne Thrombin nach Modus C
(Versuche T_{1o} - T_{11})(Tabelle 6)

Diese Versuche gelten als Blindversuche der Versuchsreihe "Inhibitor vor, währen und nach Thrombin" im Versuchstyp C.

Das Gewicht der Tiere betrug 3.o kg und 3.3 kg.(Durchschnitt 3.1 kg).

Sie erhielten beide eine Infusion von 4o ml Dextran 6o.

Den Versuchsobjekten wurden 58.o ml und 53.3 ml physiologische Kochsalzlösung inkorporiert, was einem Durchschnitt von 17.9 ml/ kg Körpergewicht entspricht.

Es wurden 35.o ml und 26.o ml Blut entnommen, entspricht 9.8 ml/ kg Körpergewicht.

Als Kallikrein- Trypsin- Inhibitor dienten 16o ooo KIE/ kg Körpergewicht Trasylol. Diese Menge an Trasylol wurde mittels einer in fünf Einzeldosen aufgeteilten Dosis von 5oo ooo KIE pro Versuch verabreicht.
15o ooo KIE wurden vom Zeitpunkt 6 ± 1 Minuten bis o ± o Minuten,vom Plastikschlauch des Infusionssystems aus, vor Beginn der Dextraninfusion infundiert.
5o ooo KIE vom Zeitpunkt o ± o Minuten bis 6o ± 3 Minuten nach Beginn der Dextraninfusion von der Tropfflasche des Systems infundiert.
Die 2o ml Defizit an Dextran 6o zu den anderen Versuchen erklären sich aus dem Volumen der 15o ooo KIE im Infusionsschlauch und der 5o ooo KIE im System; denn 1oo ooo KIE entsprechen 1o ml Flüssigkeit.
Die restlichen 3oo ooo KIE wurden mittels Plastikspritzen zu drei Portionen verabreicht.
1oo ooo KIE 28 ± o Minuten bis 3o ± o Minuten nach Beginn der Dextraninfusion.
1oo ooo KIE 45 ± o Minuten bis 47 ± o Minuten nach Beginn der Dextraninfusion.
1oo ooo KIE o ± 3 Minuten bis 3 ± 2 Minuten nach Ende

der Dextraninfusion. Der Zeitpunkt 3 Minuten nach Ende der Dextraninfusion wurde ta Trasylol genannt.
Die Verabreichung des Trasylol erfolgte demnach vor, während und nach der Dextraninfusion, und wurde somit mit dem Modus C bezeichnet.

Durchschnittlicher Ausgangswert der partiellen Thromboplastinzeit betrug 24.7 ± 1.o Sekunden. (Variationskoeffizient 2.4%). Der Wert nahm gering zu und erreichte ein Maximum 15 Minuten ta Trasylol von+13.2 ± 4.3 Sekunden.

Der mittlere Ausgangswert der Thromboplastinzeit war 6.1 ± o.3 Sekunden.(Variationskoeffizient 4.9%). Maximale Zunahme bei 15 Minuten ta Trasylol von +2.2 ± 1.2 Sekunden. Entspricht einer Abnahme von 1oo% auf 35% nach der Quickeichkurve.

Das Hitzefibrin hatte einen mittleren Ausgangswert von o.o32 ± o.oo3 ml. (Variationskoeffizient 9.4%), Es nahm zum Minimum von -o.o13 ± o.oo3 ml bei 1o Minuten ta Trasylol ab.

Der Hämatokrit fiehl infolge der steigenden Hyperinfusion bis zum Ende des Versuches.

Der Ausgangswert der Blutplättchen betrug 199.o ± 1o9.o x $1o^3/mm^3$. Bei 1o Minuten ta Trasylol wurde ein Minimum von -121.o ± 13.7 x $1o^3/mm^3$ erreicht.

Bei der Thrombelastographie zeigte sich als mittlerer Ausgangswert der Reaktionszeit 196 ± 119 Sekunden. Sie erreichte ein Maximum 15 Minuten vor Ende der Dextraninfusion, also noch vor Ende der gesamten Trasyloldosierung, von +919 ± 298 Sekunden und ein zweites Maximum bei 15 Minuten ta Trasylol von +811 ± 613 Sekunden.

Die Thrombusbildungszeit mit dem mittleren Kontrollwert von 143 ± 137 Sekunden verzeichnete ebenfalls zwei

Maxima. Das erste lag wieder 15 Minuten vor Ende der Dextraninfusion mit +154 ± 154 Sekunden, das zweite 15 Minuten ta Trasylol mit +17o ± 166 Sekunden.

Die maximale Elastizität des Thrombus nahm 1o Minuten ta Trasylol entsprechend dem Thrombozytenabfall um -33 ± 2 zum mittleren Ausgangswert 124 ± 11 ab.

Die Amplitude bei einer Laufzeit von 3o Minuten unterscheidet sich zur maximalen Thrombuselastizität. Sie zeigt ein Minimum 15 Minuten vor Ende der Dextraninfusion von -44 ± 38 zum Ausgangswert 1o8 ± 14. Ein zweites Minimum liegt bei 15 Minuten ta Trasylol von -51 ± 47.

Die Amplitude bei 6o Minuten Laufzeit zeigt keine wesentlichen Unterschiede zur maximalen Thrombuselastizität.

Wie bei den Versuchen T_7 - T_9 zeigen auch hier PTT, Thrombozyten und das TEG im Vergleich zum Blindwert Versuch L_1 - L_5 nur geringfügige Amplituden. Ihr Ausschlaggipfel liegt im Bereich 15 Minuten nach Ende oder 8o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe. Quickwert und Hitzefibrin verzeichneten wie Versuche T_7-T_9 zu diesen Zeitpunkten beträchtlichere Amplituden zum Kontrollwert.
Die Reaktionszeit, Thrombusbildungszeit und Amplitude der TEG- Kurve nach einer Laufzeit von 3o Minuten zeigen neben dem Amplitudenausschlag bei 15 Minuten nach Ende der Trasylolgabe einen zweiten Ausschlag 3o Minuten früher, also 15 Minuten vor Ende der Dextraninfusion oder 55 Minuten nach Beginn der Trasylolverabreichung.

Inhibitor vor, während und nach Thrombin nach Modus C
(Versuche 42, 43, 63, 64)(Tabelle 7)

Das Gewicht der Tiere lag zwischen 2.4 kg und 3.8 kg, daraus errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 3.1 kg.

Sie erhielten alle eine Infusion von 4o ml Dextran 6o.

Es wurden zwischen 59.1 ml und 72.2 ml physiologische Kochsalzlösung inkorporiert, was einem Durchschnitt von 2o.7 ml/ kg Körpergewicht entspricht.

Es wurden zwischen 29.o ml und 83.5 ml Blut entnommen, entspricht 16.6 ml/ kg Körpergewicht.

Gelöst in 4o ml Dextran 6o wurden in einer Stunde 4oo NIH Thrombin/ kg Körpergewicht infundiert.

Als Kallikrein- Trypsin- Inhibitor dienten 16o ooo KIE/ kg Körpergewicht Trasylol. Diese Menge an Trasylol wurde mittels einer in fünf Einzeldosen aufgeteilten Dosis von 5oo ooo KIE pro Versuch verabreicht.
15o ooo KIE wurden vom Zeitpunkt 13 ± 5 Minuten bis o ± o Minuten, vom Plastikschlauch der Infusion aus, vor Beginn der Thrombininfusion infundiert.
5o ooo KIE vom Zeitpunkt o ± o Minuten bis 6o ± 3 Minuten nach Beginn der Thrombininfusion von der Tropfflasche des Systems infundiert.(In Lösung mit Dextran und Thrombin).
Die restlichen 3oo ooo KIE wurden mittels Plastikspritzen zu drei Portionen verabreicht.
1oo ooo KIE 27 ± 3 Minuten bis 3o ± 2 Minuten nach Beginn der Thrombininfusion.
1oo ooo KIE 46 ± 3 Minuten bis 49 ± 2 Minuten nach Beginn der Thrombininfusion.
1oo ooo KIE o ± 2 Minuten ta Thrombin bis 3 ± 1 Minuten ta Thrombin.(Also nach Ende der Thrombininfusion)
Die Verabreichung von Trasylol erfolgte demnach vor, während und nach der Thrombininfusion, und somit nach dem Versuchsmodus C.

Durchschnittlicher Ausgangswert der partiellen Thromboplastinzeit war 25.6 ± 1.6 Sekunden.(Variationskoeffizient 6.2%). Der Wert erreichte eine maximale Zunahme bei 1o Minuten ta Thrombin (8o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von +35.8 ± 32.8 Sekunden. Dieses Maximum wurde plateauförmig bis Ende des Versuches beibehalten.

Die Thromboplastinzeit erreichte eine maximale Zunahme bei 3o Minuten ta Thrombin (1oo Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von +4.5 ± 1.7 Sekunden bei einem Ausgangswert von 6.8 ± o.7 Sekunden. (Variationskoeffizient 1o.3%). Dieser Wert wurde bis zum Ende des Versuches in etwa beibehalten. Die Abnahme nach der Quickeichkurve beträgt demnach 17% vom Ausgangswert 9o%.

Hitzefibrin hatte als Kontrolle o.o31 ± o.oo3 ml und erreichte ein Minimum bei 3o Minuten ta Thrombin (1oo Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von -o.o23 ± o.oo3 ml. Am Ende des Versuches 6o Minuten ta Thrombin (13o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) betrug die Differenz zum Ausgangswert noch -o.o2o ± o.oo3 ml. Hier ist ebenfalls eine gewisse Plateaubildung festzustellen.

Der Hämatokrit fiehl infolge der steigenden Hyperinfusion bis zum Ende des Versuches ab.

Die Blutplättchen hatten einen Kontrollwert von 2o5.o ± 74.o x $1o^3/mm^3$.(Variationskoeffizient 36.1%). Der Wert erreichte ein Minimum bei 15 Minuten ta Thrombin (85 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von -112.o ± 35.o x $1o^3/mm^3$. Beim Endwert des Versuches betrug die Differenz zur Kontrolle noch -1o3.o ± 8,5 x $1o^3/mm^3$. Auch hier ist eine Plateaubildung festzustellen.

Bei der Thrombelastographie zeigte sich als mittlerer Ausgangswert der Reaktionszeit 158 ± 21 Sekunden. Sie erreichte ein Maximum der Zunahme bei 15 Minuten ta Thrombin (85 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von +1582 ± 138o Sekunden. Durch eine Plateaubildung betrug

der Wert 6o Minuten ta Thrombin (13o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) noch +999 ± 632 Sekunden.

Die Thrombusbildungszeit hatte einen Ausgangswert von 1o4 ± 69 Sekunden. Sie erreichte einen maximalen Ausschlag bei 6o Minuten ta Thrombin (13o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von +1288 ± 3o9 Sekunden.

Die maximale Thrombuselastizität nahm kontinuierlich ab bis-82 ± 4 bei 6o Minuten ta Thrombin bei einem Kontrollwert von 115 ± 69.

Die Amplitude bei einer Laufzeit von 3o Minuten zeigt noch ein Minimum bei 1o Minuten ta Thrombin (8o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von -96 ± 2o und ein zweites bei 6o Minuten ta Thrombin von -98 ± 13 bei einer Kontrolle von 112 ± 69.

Die Amplitude bei einer Laufzeit von 6o Minuten unterscheidet sich nicht von der maximalen Thrombuselastizität.

PTT und Thrombozyten zeigen einen gemeinsamen Amplitudenausschlag im Bereich 15 Minuten ta Thrombin oder 8o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe wie die entsprechenden Blindversuche T_{1o} und T_{11}. Reaktionszeit des TEG und Amplitude bei 3o Minuten Laufzeit zeigen auch zu diesem Zeitpunkt beträchtliche Amplitudenverschiebungen.
Thromboplastinzeit, Hitzefibrin und Thrombusbildungszeit zeigen diese Verschiebung erst 2o bis 3o Minuten später, also 3o Minuten ta Thrombin oder 1oo Minuten nach Beginn der Trasylolgabe. Hier besteht eine Differenz zum Blindwert T_{1o} und T_{11}.
Bei allen Werten der Plasmaanalysen mußte eine Plateaubildung nach Erreichen der maximalen Amplitude festgestellt werden.

Inhibitor ohne Thrombin nach Modus D
(Versuche T_4 - T_6)(Tabelle 8)

Diese Versuche gelten als Blindwerte der Versuchsreihe "Inhibitor während und nach Thrombin" im Versuchstyp D.

Das Gewicht der Tiere betrug 2.6 kg, 3.1 kg und 3.7 kg. Daraus errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 3.1 kg.

Sie erhielten alle eine Infusion von 6o ml Dextran 6o.

Es wurde zwischen 54.7 ml und 68.5 ml physiologische Kochsalzlösung inkorporiert, was einem Durchschnitt von 2o.1 ml/ kg Körpergewicht entspricht.

Es wurden zwischen 42.o ml und 82.o ml Blut entnommen, entspricht 2o.1 ml/ kg Körpergewicht.

Als Kallikrein- Trypsin- Inhibitor dienten 16o ooo KIE/ kg Körpergewicht Trasylol. Diese Menge an Trasylol wurde mittels zweier Dosen von zusammen 5oo ooo KIE verabreicht.
2oo ooo KIE wurden 45 ± 2 Minuten bis 47 ± 2 Minuten nach Beginn der Dextraninfusion mittels Plastikspritzen inkorporiert.
3oo ooo KIE wurden o ± o Minuten bis 14 ± 2 Minuten nach Ende der Dextraninfusion mittels Infusionssystem infundiert.
Die Verabreichung des Trasylol erfolgte demnach während und nach der Dextraninfusion und wurde als Versuchsmodus D bezeichnet.

Die partielle Thromboplastinzeit erreichte ein Maximum der Zunahme 1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe. von +4.8 ± 5.3 Sekunden zum Ausgangswert 19.7 ± 1.9 Sekunden. (Variationskoeffizient 9.7%). Der Endwert 3o Minuten später betrug +3.3 ± 6.9 Sekunden.

Die Thromboplastinzeit verzeichnet zwei maximale Zunahmen: Bei 3o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe von +o.7 ± o.5 Sekunden und bei 75 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe von +o.7 ± o.2 Sekunden beim kontrollwert 6.2 ± o.2 Sekunden. (Variationskoeffizient 3.3%).

Mittlerer Ausgangswert des Hitzefibrin betrug o.o3o ± o.o1o ml.(Variationskoeffizient 33.3%). Es fiehl kontinuierlich ab bis zu einem Minimalwert von -o.o14 ± o.oo5 ml bei 1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe. Der Endwert 3o Minuten später beträgt -o.o12 ± o.oo4 ml.

Der Hämatokrit fiehl infolge der steigenden Hyperinfusion konstant bis zum Ende des Versuches.

Die Blutplättchen erreichten ein Minimum bei 45 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe von -78.o ± 18.7 x $1o^3/mm^3$ bei einem mittleren Ausgangswert von 276.o ± 35.4 x $1o^3/mm^3$.(Variationskoeffizient 12.8%).
Von diesem Punkt an stieg die Zahl wieder zum Endwert - 27.o ± 12.7 x $1o^3/mm^3$.

Beim Thrombelastogramm zeigte die Reaktionszeit ein erstes Maximum bei 3o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe von +258 ± 117 Sekunden bei einem mittleren Kontrollwert von 1o3 ± 35 Sekunden. 6o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe betrug die Zunahme nur noch +31 ± 33 Sekunden, um 15 Minuten später 75 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe wieder +154 ± 1o2 Sekunden zu erreichen. Der Wert änderte sich bis zum Ende der Versuchsdauer nicht mehr.

Die Thrombusbildungszeit zeigte bereits zum Zeitpunkt der Trasylolgabe ein Maximum von +25o ± 1o3 Sekunden bei einem mittleren Ausgangswert von 69 ± 29 Sekunden. Nach laufendem Abfall wurde dann ein zweites Maximum erreicht nach 75 Minuten Trasylolwirkung. Es betrug +4o6 ± 579 Sekunden. Der Wert bei 135 Minuten nach der

Trasylolgabe betrug noch +81 ± 17 Sekunden.

Die maximale Thrombuselastizität bei einem mittleren Ausgangswert von 1o6 ± 5o zeigte ein erstes geringes Minimum bei 45 Minuten laufender Dextraninfusion (Bei der Trasylolgabe) von -45 ± 1. Ab hier stieg die Elastizität des Gerinnsels wieder an auf -22 ± 5 beim Zeitpunkt 6o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe, um 15 Minuten später (75 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) wieder auf eine Differenz von -53 ± 29 abzufallen, was einem zweiten ausgeprägten Minimum entspricht. 135 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe betrug die mittlere Differenz zum Kontrollwert noch -18 ± 15.

Die Amplituden nach einer TEG- Laufzeit von 3o und 6o Minuten unterscheiden sich nicht wesentlich von der maximalen Elastizität.

Die Amplituden von PTT und von Thrombozyten sind wie bei Versuchen T_{10}- T_{11} und T_7 - T_9 gering. Quick und Hitzefibrin, wie besonders Reaktionszeit und Thrombusbildungszeit im TEG zeigen größeren Amplituden im Vergleich zu den Versuchen L_1 - L_5.
PTT und Hitzefibrin zeigen ihren stärksten Amplitudenausschlag 1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe.(9o Minuten ta Dextran).
Quick und TEG- Werte zeigen insgesamt einen Amplitudenausschlag 75 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe. (6o Minuten ta Dextran).(Ein Maximum wurde geometrisch zu diesem Zeitpunkt auch für die PTT ermittelt.).
Der Gipfel der Amplitude bei den Thrombozyten liegt 45 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe. (3o Minuten ta Dextran)
Alle TEG- Werte zeigen außerdem noch einen Amplitudenausschlag zu Beginn der Trasylolgabe.

Inhibitor während und nach Thrombin nach Modus D
(Versuche 44, 45, 46, 6o, 61, 62)(Tabelle 9)

Das Gewicht der Tiere lag zwischen 2.6 kg und 4.7 kg, daraus errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 3.5 kg.

Sie erhielten alle eine Infusion von 6o ml Dextran 6o.

Den Versuchsobjekten wurden zwischen 55.1 ml und 81.5 ml physiologische Kochsalzlösung inkorporiert, was einem Durchschnitt von 18.9 ml/ kg Körpergewicht entspricht.

Es wurden zwischen 3o.o ml und 85.1 ml Blut entnommen, entspricht 18.5 ml/ kg Körpergewicht.

Gelöst in 45 ml Dextran 6o wurden in einer Stunde 4oo NIH/ Thrombin/ kg Körpergewicht infundiert.

Als Kallikrein- Trypsin- Inhibitor dienten 145 ooo KIE/ kg Körpergewicht Trasylol. Diese Menge an Trasylol wurde mittels zweier Dosen von zusammen 5oo ooo KIE verabreicht.
2oo ooo KIE wurden 46 ± 3 Minuten bis 5o ± 2 Minuten nach Beginn der Thrombininfusion mittels Plastikspritzen inkorporiert.
3oo ooo KIE wurden 3 ± 3 Minuten bis 16 ± 3 Minuten nach Ende der Thrombininfusion mittels Infusionssystem infundiert.
Die Verabreichung des Trasylol erfolgte demnach während und nach der Thrombininfusion und wurde als Versuchsmodus D bezeichnet.

Die partielle Thromboplastinzeit erreichte ein Maximum bei 45 Minuten ta Thrombin (6o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von +29 ± 4.4 Sekunden.bei einem mittleren Ausgangswert von 29.5 ± 15.8 Sekunden. (Variationskoeffizient 53.7%). Am Ende des Versuches 12o Minuten ta Thrombin (135 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) betrug die Zunahme noch +4.9 ± 3.2 Sekunden.

Die Thromboplastinzeit nahm kontinuierlich zu bis zum maximalen Wert von +4.9 ± 1.5 Sekunden bei 45 Minuten ta Thrombin (6o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe). Der Ausgangswert betrug 6.1 ± o.3 Sekunden.(Variationskoeffizient 4.9%). Dies entspricht einem Abfall nach der Quickeichkurve von 1oo% auf 17%. Der Endmeßwert 12o Minuten ta Thrombin (135 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) betrug +4.6 ± 1.3 Sekunden. Damit wurde eine gewisse Plateaubildung erreicht.

Der mittlere Ausgangswert des Hitzefibrin betrug o.o41 ± o.o13 ml.(Variationskoeffizient 31.8%). Der Wert fiehl ab bis zu einem Minimum bei 1?5 Minuten ta Thrombin (9o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von -o.o34 ± o.oo6 ml. Dieser Abfall wurde beibehalten bis zum Ende des Versuches bei 12o Minuten ta.(135 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe).

Der Hämatokrit fiehl infolge der steigenden Hyperinfusion konstant bis zum Ende des Versuches.

Die Blutplättchen zeigten einen mittleren Ausgangswert von 252.o ± 53 x $1o^3/mm^3$.(Variationskoeffizient 21.1%). Es folgte ein Abfall mit einem Minimum von -137.o ± 19.o x $1o^3/mm^3$ bei 15 Minuten ta.(3o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe). Nachdem die Stärke der Thrombopenie wieder etwas nachließ, kam es erneut zum Abfall der Thrombozyten 9o Minuten ta (1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von -143.o ± 15.o x $1o^3/mm^3$. Am Ende des Versuches bei 12o Minuten ta Thrombin (135 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) betrug die Differenz zur Kontrolle noch -141.o ± 19.o x $1o^3/mm^3$. Eine Plateaubildung konnte somit auch hier festgestellt werden.

Die Thrombelastographie zeigte als Mittelwert der Kontrolle der Reaktionszeit 136 ± 34 Sekunden. Der Wert erreichte ein Maximum 15 Minuten ta Thrombin (3o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von +1554 ± 681 Sekunden. Fiehl von da an wieder ab und zeigte am Ende des Versuches bei 12o Minuten ta Thrombin(135 Minuten nach Beginn

der Trasylolgabe) eine Zunahme von +65 ± 56 Sekunden zum Ausgangswertmittel.

Die Thrombusbildungszeit zeigte ein Maximum der Zunahme bei 3o Minuten ta Thrombin (45 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von +13o6 ± 16oo Sekunden bei einem mittleren Ausgangswert von 47 ± 3 Sekunden. Ein zweites Maximum wurde nach geringfügigem Abfall bei 9o Minuten ta Thrombin (1o5 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) verzeichnet und betrug +11o3 ± 115o Sekunden. Der Endwert bei 12o Minuten ta Thrombin (135 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) betrug noch +862 ± 84o Sekunden.

Die maximale Thrombuselastizität fiehl vom mittleren Kontrollwert 152 ± 36 bis zu einem Plateau bei 45 Minuten ta Thrombin (6o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von -118 ± 9 ab. Bei 12o Minuten ta Thrombin (135 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) betrug die Differenz noch -111 ± 2o.

Die Amplituden nach einer Laufzeit von 3o und 6o Minuten zeigen keine wesentlichen Unterschiede zur maximalen Thrombuselastizität.

PTT und Thromboplastinzeit zeigten einen gemeinsamen Amplitudenausschlag 45 Minuten ta Thrombin oder 6o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe. Parallel mit den Messungen zeigt auch zu diesem Zeitpunkt die maximale Thrombuselastizität ein Minimum ihres Ausschlages. Blutplättchen, Reaktionszeit und Thrombusbildungszeit im TEG zeigen einen Amplitudenausschlag 15 Minuten ta Thrombin oder 3o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe. Das Hitzefibrin zeigt seine Amplitudenverschiebung 75 Minuten ta Thrombin (9o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) entsprechend einem zweiten Maximum der Blutplättchen und der Thrombusbildungszeit.
Bei allen Messungen konnte eine gewisse Plateaubildung verzeichnet werden.

Inhibitor ohne Thrombin nach Modus E
(Versuche T_1 - T_3)(Tabelle 1o)

Diese Versuche gelten als Blindversuche der Versuchsreihe "Inhibitor nach Thrombin" im Versuchstyp E.

Das Gewicht der Tiere betrug 3.6 kg, 2.7 kg und 3.o kg, daraus errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 3.1 kg.

Sie erhielten alle eine Infusion von 6o ml Dextran 6o.

Es wurde zwischen 56.2 ml und 73.o ml physiologische Kochsalzlösung inkorporiert, was einem Durchschnitt von 2o.5 ml/ kg Körpergewicht.entspricht.

Es wurden zwischen 45.o ml und 112.5 ml Blut entnommen, entspricht 23.4 ml/ kg Körpergewicht.

Als Kallikrein- Trypsin- Inhibitor dienten 16o ooo KIE/ kg Körpergewicht Trasylol. Diese Menge an Trasylol wurde mittels zweier Dosen von zusammen 5oo ooo KIE pro Versuch verabreicht.
2oo ooo KIE wurden o $\pm$ o Minuten bis 5 $\pm$ 1 Minuten nach der Dextraninfusion mittels Plastikspritzen inkorporiert.
3oo ooo KIE wurden 5 $\pm$ 1 Minuten bis 26 $\pm$ 3 Minuten nach der Dextraninfusion mittels Infusionssystem infundiert.
Die Verabreichung des Trasylol erfolgte demnach nur nach der Dextraninfusion und wurde als Versuchsmodus E bezeichnet.

Die partielle Thromboplastinzeit hatte einen mittleren Ausgangswert von 23.4 $\pm$ 3.5 Sekunden.(Variationskoeffizient 14.3%). Sie veränderte sich praktisch bis einschließlich 15 Minuten ta Dextran (entspricht dem Zeitintervall nach Beginn der Trasylolgabe) nicht. 45 Minuten ta Dextran wurde eine Zunahme von +3.4 $\pm$ 3.o Sekunden verzeichnet. 6o Minuten und 9o Minuten ta Dextran war die Veränderung wieder praktisch gleich Null. Bei

12o Minuten ta Dextran konnte eine Zunahme von +4.6 ± 6.4 Sekunden verzeichnet werden.

Die Thromboplastinzeit zeigte bei allen Werten eine Zunahme unter einer Sekunde außer bei 3o Minuten ta Dextran von +1.o ± o.3 Sekunden. Der mittlere Ausgangswert betrug 6.4 ± o.4 Sekunden.(Variationskoeffizient 6.2%). Demnach belief die Veränderung nach der Quickeichkurve in einer Abnahme von 1oo% auf 65%.

Das Hitzefibrin erreichte ein Minimum bei 15 Minuten ta Dextran mit -o.o15 ± o.oo2 ml. Der mittlere Kontrollwert betrug o.o32 ± o.oo7 ml.(Variationskoeffizient 21.9%). Der Endwert bei 12o Minuten ta Dextran betrug noch -o.o11 ± o.oo5 ml.

Der Hämatokrit fiehl infolge der steigenden Hyerinfusion konstant bis zum Ende des Versuches.

Die Blutplättchen hatten einen mittleren Ausgangswert von 279 ± 56.o x $1o^3/mm^3$. (Variationskoeffizient 2o.1%). Ein Maximum der Abnahme lag bei 45 Minuten ta Dextran von -35.o ± 73.o x $1o^3/mm^3$, ein zweites bei 12o Minuten ta Dextran von -37.o ± 41.o x $1o^3/mm^3$.

Bei der Thrombelastographie zeigte sich als mittlerer Ausgangswert der Reaktionszeit 137 ± 27 Sekunden. Die maximale Zunahme lag bei 15 Minuten ta Dextran von +237 ± 166 Sekunden. Der Endwert bei 6o Minuten ta Dextran betrug +81 ± 81 Sekunden.

Die Thrombusbildungszeit hatte eine maximale Zunahme bei 45 minütiger Dextraninfusion, als noch vor der Trasylolgabe von +814 ± 625 Sekunden. Der mittlere Ausgangswert betrug 76 ± 23 Sekunden. Der letzte Meßwert lag bei 15 Minuten ta Dextran von +734 ± 734 Sekunden.

Die maximale Thrombuselastizität nahm kontinuierlich ab bis 6o Minuten ta Dextran mit dem Wert -5o ± 21, bei einem mittleren Ausgangswert von 84 ± 19.

Die Amplituden nach einer TEG- Laufzeit von 3o und 6o Minuten unterscheiden sich nicht wesentlich von der maximalen Thrombuselastizität.

Die Amplituden von PTT und Thrombozyten sind wie bei allen Trasylolblindversuchen (T_4- T_{11}) gering. Hitzefibrin und TEG- Werte, in geringerem Maße die Quickwerte, verzeichnen größere Amplituden.
15 Minuten ta Dextran oder 15 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe lag eine Amplitudenverschiebung von Hitzefibrin und Reaktionszeit des TEG.
45 Minuten ta Dextran oder 45 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe lag der Amplitudenausschlag von PTT, Plättchen und Thrombusbildungszeit des TEG.
3o Minuten nach Beginn der Trasylolapplikation zeigte einen solchen Ausschlag die Thromboplastinzeit.
Einen Amplitudenausschlag verzeichnete hingegen die maximale Thrombuselastizität erst 6o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe.

Inhibitor nach Thrombin nach Modus E
(Versuche 47, 48, 49, 58, 59)(Tabelle 11)

Das Gewicht der Tiere lag zwischen 2.7 und 4.5 kg, daraus errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 3.4 kg.

Sie erhielten alle eine Infusion von 6o ml Dextran 6o.

Den Versuchsobjekten wurden zwischen 6.o ml und 59.5 ml physiologische Kochsalzlösung inkorporiert, was einem Durchschnitt von 12.5 ml/ kg Körpergewicht entspricht.

Es wurden zwischen 32.o ml und 76.5 ml Blut entnommen, entspricht 16.o ml/ kg Körpergewicht.

Gelöst in 45 ml Dextran 6o wurden in einer Stunde 4oo NIH Thrombin/ kg Körpergewicht infundiert.

Als Kallikrein- Trypsin- Inhibitor dienten 15o ooo KIE/ kg Körpergewicht Trasylol. Diese Menge an Trasylol wurde mittels zweier Dosen von zusammen 5oo ooo KIE pro Versuch verabreicht.
2oo ooo KIE wurden o $\pm$ 3 Minuten bis 5 $\pm$ 3 Minuten nach der Thrombininfusion mittels Plastikspritzen inkorporiert.
3oo ooo KIE wurden 5 $\pm$ 3 Minuten bis 23 $\pm$ 3 Minuten nach der Thrombininfusion mittels Infusionssystem infundiert.
Die Verabreichung des Trasylol erfolgte demnach nur nach der Thrombininfusion und wurde als Versuchsmodus E bezeichnet.

Die partielle Thromboplastinzeit erreichte kontinuierlich ein Maximum 45 Minuten ta Thrombin (45 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) mit +24.5 $\pm$ 4.9 Sekunden beim mittleren Kontrollwert von 17.8 $\pm$ 14.o Sekunden.(Variationskoeffizient 79.5%). Von diesem Zeitpunkt an normalisierte sich der Wert wieder und erreichte 12o Minuten ta Thrombin (12o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) einen Meßwert von +9.2 $\pm$ 1.o Sekunden.

Der mittlere Ausgangswert der Thromboplastinzeit betrug

6.4 ± o.4 Sekunden.(Variationskoeffizient 3.1%). Die maximale Zunahme war bei 15 Minuten ta Thrombin (15 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) erreicht mit +2.8 ± o.3 Sekunden. Dieser Wert wurde bis 45 Minuten ta Thrombin gemessen. Dann nahm der Wert wieder kontinuierlich ab und 12o Minuten ta Thrombin betrug die Zunahme noch +1.5 ± o.3 Sekunden. Umgerechnet nach der Quickeichkurve beträgt die Abnahme 1oo% auf 23%.

Auch das Hitzefibrin zeigte sein Minimum 15 Minuten ta Thrombin (15 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe).mit einer Abnahme von -o.o26 ± o.o1o ml vom Kontrollwert o.o45 ± o.o21 ml.(Variationskoeffizient 46.7%). Dann erfolgte wieder ein Ansteigen der Meßwerte bis zum Endwert der Messungen 12o Minuten ta Thrombin von -o.o16 ± o.oo4 ml.

Der Hämatokrit fiehl infolge der steigenden Hyperinfusion konstant bis zum Ende des Versuches.

Die Blutplättchen hatten einen mittleren Ausgangswert von 3o5.o ± 38.o x $1o^3/mm^3$.(Variationskoeffizient 12.5%). Ein maximaler Abfall wurde 6o Minuten ta Thrombin (6o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) mit -166.o ± 37.o x $1o^3/mm^3$ erreicht. Von diesem Zeitpunkt an wurde die Thrombozytopenie wieder geringer, und betrug am Ende des Versuches 12o Minuten ta Thrombin -123.o ± 74.o x $1o^3/mm^3$.

Die Thrombelastographie zeigte einen mittleren Kontrollwert der Reaktionszeit von 117 ± 9o Sekunden. Bei 15 Minuten ta Thrombin (15 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) wurde eine maximale Zunahme verzeichnet von +1o78 ± 278 Sekunden. Der Wert fiehl dann wieder kontinuierlich ab und erreichte bei 12o Minuten ta Thrombin +186 ± 52 Sekunden.

Die Thrombusbildungszeit hatte ein Maximum ebenfalls bei 15 Minuten ta Thrombin (15 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von +596 ± 15o Sekunden zum mittleren

Kontrollwert von 51 ± 6 Sekunden. Es erfolgte dann ein kontinuierlicher Abfall bis 12o Minuten ta Thrombin von +84 ± 59 Sekunden zum Ausgangswertmittel.

Die maximale Thrombuselastizität hatte ein Minimum bei 15 Minuten ta Thrombin (15 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) von -138 ± 35 zum Kontrollwert 185 ± 98. 12o Minuten ta Thrombin betrug der Wert noch -71 ± 29.

Die Amplituden nach einer TEG- Laufzeit von 3o und 6o Minuten unterschieden sich nicht wesentlich von den Werten der maximalen Thrombuselastizität.

15 Minuten ta Thrombin oder 15 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe (15 Minuten vor Ende der Trasylolgabe!) verzeichneten bereits Hitzefibrin, und alle Meßwerte des TEG wie die Thromboplastinzeit eine maximale Amplitudenverschiebung.
Nur PTT und die Blutplättchen zeigen andere Gipfel ihrer Amplitude.
PTT erreicht ein Maximum 45 Minuten ta Thrombin (45 Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) oder 2o Minuten ta Trasylol.
Die Blutplättchen erreichen eine massive Thrombozytopenie erst 6o Minuten ta Thrombin (6o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe) oder 35 Minuten ta Trasylol.
Eine Plateaubildung konnte bei keiner der Messungen festgestellt werden.

Diese nun folgende Versuchsreihe gilt als Ergänzung und ist keine in sich abgeschlossene Betrachtung. Mit Milchsäureinfusion sollte eine Acidose erreicht werden. Mit der dabei aufgetretenen Hämolyse des Blutes sollte eine gewisse Hemmung des RES erreicht und die Reaktionen des Gerinnungssystems auf diese Blockade nach dem Versuchsmodus E getestet werden. (42)

Thrombin und Acidose
(Versuche 51 - 54)(Tabelle 12)

Das Gewicht der Tiere lag zwischen 2.9 kg und 4.o kg, daraus errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 3.5 kg.

Sie erhielten alle eine Infusion von 6o ml Dextran 6o.

Den Versuchsobjekten wurden zwischen 3.9 ml und 21.2 ml physiologische Kochsalzlösung inkorporiert, was einem Durchschnitt von 2.5 ml/ kg Körpergewicht entspricht.

Es wurden zwischen 25.5 ml und 73.o ml Blut entnommen, entspricht 12.8 ml/ kg Körpergewicht.

Gelöst in 45 ml Dextran 6o wurden in einer Stunde 4oo NIH Thrombin/ kg Körpergewicht infundiert.

Während der Dauer des ganzen Versuches wurden 4 ml/ kg/ Stunde 1 M Milchsäure infundiert.

Bei allen Plasmaproben wurde in steigender Intensität eine Hämolyse festgestellt.

Die partielle Thromboplastinzeit hatte einen Kontrollwert von 2o.4 $\pm$ 2.4 Sekunden.(Variationskoeffizient 11.8%). Am Ende der Thrombininfusion wurde ein Wert von +21.4 $\pm$ 5.5 Sekunden erreicht. 3o Minuten ta Thrombin wurde na h unbedeutendem Abfall ein Wert von +22.4 $\pm$

± 3.6 Sekunden erreicht. Bei 6o Minuten ta Thrombin wurde noch eine Zunahme von +14.8 ± 8.o Sekunden gemessen.

Der mittlere Ausgangswert der Thromboplastinzeit betrug 6.3 ± o.4 Sekunden.(Variationskoeffizient 6.6%). Am Ende der Thrombininfusion war die Zunahme +3.5 ± o.9 Sekunden.(Abnahme nach der Quickeichkurve von 1oo% auf 21%). 15 Minuten ta Thrombin betrug die Zunahme +1.8 ± o.9 Sekunden. Ein Maximum wurde 3o Minuten ta erreicht, es betrug +3.9 ± 2.6 Sekunden. (Abnahme auf 2o%). Ein ensprechender Wert wurde 45 Minuten ta Thrombin gemessen. 6o Minuten ta betrug die Messung noch +3.2 ± 1.6 Sekunden.

Das Hitzefibrin verzeichnete einen Kontrollwert von o.o34 ± o.o2o ml.(Variationskoeffizient 58.7%). Schon bei 45 minütiger Thrombininfusion war die Differenz von -o.o2o ± o.oo8 ml erreicht. Der Wert wurde bis 45 Minuten ta Thrombin beibehalten und fiehl 6o Minuten ta Thrombin auf -o.o11 ± o.oo6 ml.

Die Thrombozyten erreichten ein Minimum bei 45 Minuten ta Thrombin von -154 ± 28 x $1o^3/mm^3$.zum mittleren Kontrollwert von 258.o ± 32.o x $1o^3/mm^3$. 6o Minuten ta Thrombin betrug die Differenz noch -152.o ± 15.o x $1o^3/mm^3$.

Bei der Thrombelastograhie wurde ein mittlerer Ausgangswert der Reaktionszeit von 115 ± 61 Sekunden gemessen. 45 Minuten nach Beginn der Thrombininfusion wurde das Maximum der Zuname verzeichnet von +257 ± 2o4 Sekunden. Ein zweiter Anstieg erfolgte nach geringem Abfall 3o Minuten ta Thrombin von +199 ± 46 Sekunden. 6o Minuten ta Thrombin wurde noch eine Zunahme von +1o4 ± 46 gemessen.

45 Minuten nach Beginn der Thrombininfusion hatte die Thrombusbildungszeit einen Wert von +966 ± 7o4 Sekunden erreicht bei einem Kontrollwert von 93 ± 58 Sekunden. Am Ende der Thrombininfusion betrug die Zunahme

+527 ± 14 Sekunden. 3o Minuten ta Thrombin wurde ein Wert von +5o2 ± 256 Sekunden ermittelt.

Die maximale Thrombuselastizität hatte ihr erstes Minimum 15 Minuten ta Thrombin von -6o ± 24 zur Kontrolle 88 ± 44. 6o Minuten ta Thrombin wurde ein zweites Minimum erreicht, es betrug -66 ± 28.

Die Amplituden bei einer TEG- Laufzeit von 3o und 6o Minuten entsprechen weitgehend der maximalen Thrombuselastizität.

Bei allen Analysen wurde eine maximale Amplitudenverschiebung am Ende der Thrombininfusion festgestellt, die gleichbleibend oder etwas ansteigend bis zum Ende des Versuches festgestellt wurde.

Im Vergleich zu den Versuchen 25 - 35, in denen nur Thrombin infundiert wurde, zeigt sich:

Die PTT ist nach Infusion von Milchsäure nur auf eine Amplitude gestiegen, die um fast 5o% niedriger liegt als die Vergleichswerte. Die erreichte Amplitude aber wird über längere Zeit beibehalten.
Die ähnlichen Befunde wurden beim Hitzefibrin festgestellt.
Bei der Thromboplastinzeit wurde praktisch keine Differenz festgestellt.
Die Werte des TEG liegen ebenfalls bei reiner Thrombininfusion etwas höher.
Die Plättchenzahl bei den Acidoseversuchen hingegen fällt um 5o% mehr ab als bei den Kontrollversuchen.

Inhibitor nach Thrombin nach Modus E und Acidose
(Versuche 55 - 57)(Tabelle 13)

Das Gewicht der Tiere war 4.o kg, 4.1 kg und 4.2 kg. daraus errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 4.1 kg.

Sie erhielten alle eine Infusion von 6o ml Dextran 6o.

Den Versuchsobjekten wurden zwischen 53.o ml und 55.7 ml physiologische Kochsalzlösung inkorporiert, was einem Durchschnitt von 13.3 ml/ kg Körpergewicht entspricht.

Es wurden zwischen 28.o ml und 45.5 ml Blut entnommen, entspricht 9.5 ml/ kg Körpergewicht.

Gelöst in 45 ml Dextran 6o wurden in einer Stunde 4oo NIH Thrombin/ kg Körpergewicht infundiert.

Während der Dauer des ganzen Versuches wurden 4 ml/ kg/ Stunde 1 M Milchsäure infundiert.

Als Kallikrein- Trypsin- Inhibitor dienten 12o ooo KIE/ kg Körpergewicht Trasylol. Diese Menge an Trasylol wurde mittels zweier Dosen von zusammen 5oo ooo KIE pro Versuch verabreicht.
2oo ooo KIE wurden o ± o Minuten bis 3 ± o Minuten nach der Thrombininfusion mittels Plastikspritzen verabreicht.
3oo ooo KIE wurden 3 ± o Minuten bis 18 ± 4 Minuten nach der Thrombininfusion mittels Infusionssytem infundiert.
Die Verabreichung des Trasylol erfolgte demnach nur nach der Thrombininfusion und wurde nach dem Versuchsmodus E durchgeführt.

Die partielle Thromboplastinzeit erreichte eine maximale Zunahme 15 Minuten ta Thrombin (5 Minuten vor ta Trasylol) mit +33.7 ± 8.7 Sekunden zum Kontrollwert 18.3 ± 4.1 Sekunden. Ab diesem Zeitpunkt fiehl der Wert wieder ab bis zum Endwert 6o Minuten ta Thrombin (4o Minuten ta Trasylol) von +17.4 ± 3.6 Sekunden.

Auch die Thromboplastinzeit hatte eine maximale Zunahme 15 Minuten ta Thrombin (5 Minuten vor ta Trasylol) von +7.4 ± 1.2 Sekunden zum Kontrollwert 6.5 ± o.3 Sekunden.(Variationskoeffizient 4.6%). Der Wert erreichte dann ein Plateau von +6.1 ± 1.1 Sekunden.
Diese Zunahme enspricht in der Quickeichkurve eine Abnahme von 1oo% auf 12%.

Hitzefibrin zeigte vom Ausgangswertmittel o.o37 ± o.oo6 ml (Variationskoeffizient 16.2%) einen maximalen Abfall auf -o.o29 ± o.oo3 ml bei 3o Minuten ta Thrombin (1o Minuten ta Trasylol). Am Ende des Versuches betrug die Differenz noch -o.o23 ± o.oo5 ml.

Die Blutplättchen erreichten ein Minimum 15 Minuten ta Thrombin (5 Minuten vor ta Trasylol) mit dem Wert -137.o ± 27.o x $1o^3/mm^3$ als Differenz zur Kontrolle 3oo.o ± 26.o x $1o^3/mm^3$.(Variationskoeffitient 21.9%). Am Ende des Versuches wurde kontinuierlich der Wert -95.o ± 97.o x $1o^3/mm^3$ erreicht.

Im Thrombelastogramm stieg die Reaktionszeit maximal auf +1623 ± 175o Sekunden am Ende des Versuches bei 6o Minuten ta Thrombin (4o Minuten ta Trasylol)an. Ausgangswertmittel war 66 ± 8 Sekunden.

Die Thrombusbildungszeit hatte einen mittleren Ausgangswert von 76 ± 36 Sekunden. Weitere Mittelwerte konnten nicht errechnet werden; denn vergleichbare Einzelmeßwerte lagen nicht mehr vor.

Die maximale Thrombuselastizität nahm bis zu einem Endwert von -81 ± 6 bei 6o Minuten ta Thrombin (4o Minuten ta Trasylol) ab,bei einem Kontrollwert von 87 ± 29.

Die Amplituden bei einer TEG- Laufzeit von 3o und 6o Minuten zeigten keine wesentlichen Unterschiede zur maximalen Thrombuselastizität.

Alle Messungen zeigten eine maximale Amplitudenverschiebung 15 Minuten ta Thrombin, demnach schon fünf Minuten vor Ende der Trasylolapplikation. Nur die Vergleichsmessungen, die mit dem TEG ausgeführt werden konnten zeigten ihre Amplitude erst 6o Minuten ta Thrombin oder 4o Minuten ta Trasylol.

Im Vergleich zu den Vergleichswerten des Versuches Inhibitor nach Thrombin nach Modus E zeigen sich folgende Discrepanzen:

Quickwerte, Hitzefibrin zeigen gleiche Amplitudenverschiebungen. (Quickwert zeigt hierbei von allen Werten als einziger eine Amplitudendifferenz von 5o% bei gleichzeitiger Acidose).
PTT und Blutplättchen des Vergleichsversuches(H 47, 48, 49, 58, 59) zeigen Amplitudenmaxima parallel zu den TEG- Ergebnissen dieses Versuches, wobei aber die TEG- Ergebnisse des Vergleichsversuches 15 Minuten ta Thrombin, also dan PTT_T $Quick_T$ $Plättchen_T$ Hitzefibrinwerten dieses Versuches entsprechend-Amplitudenmaxima zeigen.

Es ergeben sich daraus Amplitudenverschiebungendifferrenzen von 45 Minuten zwischen PTT-und Plättchenwerten, und 45 Minuten Differenz zwischen den TEG-Werten im Vergleich der beiden Versuche.

4. Diskussion der Ergebnisse

Durch parallele Analysen wurde versucht, einen Einblick über die Wirkung des Kallikrein- Trypsin- Inhibitors Trasylol bei bestehender Verbrauchskoagulopathie auf das gerinnungsfähige System des Blutes beim Kaninchen zu erlangen.

Durch die Ermittlung von statistischen Werten der partiellen Thromboplastinzeit wurde der Einfluß auf den endogenen Mechanismus der Gerinnung, von statistischen Werten der Thromboplastinzeit (Prothrombinzeit) der Einfluß auf den exogenen Mechanismus der Gerinnung untersucht.(33)
Veränderungen im Fibrinogenspiegel wurden quantitativ nach der Hitzefibrinmethode bestimmt.(37)
Veränderung der Thrombozytenzahl wurde kontrolliert.
Eine globale Gerinnungsanalyse wurde mit der Thrombelastographie durchgeführt.

Dextraninfusion (Blindwerte)

Durch alleinige Infusion von Dextran 6o konnten nur die Blutplättchen beeinflußt werden. Es entstand nach Infusion von 6o ml Dextran 6o eine beträchtliche Thrombozytopenie, die wir in gewissem Maße als Artefakt beurteilen müssen; denn entsprechende Versuche mit zusätzlicher Thrombininfusion führten nicht zu dieser massiven Thrombozytopenie.
Eventuell könnte der Befund von Pfleiderer- Brossmer (31,32), daß sich "nach Injektion von hochmolekularem Dextransulfat eine ubiquitäre Obliteration der Kapillarstrohmbahn durch starke Aggregierung von Thrombozyten" zeigt, und von Rodriguez- Erdmann (36), der nach Applikation von hochmolekularen Polymeren eine Verminderung der Plättchen feststellte, in unseren Ergebnissen eine Parallele finden.

Thrombin ohne Inhibitor

Durch zusätzliche Infusion von Thrombin konnte eine Verbrauchskoagulopathie im klassischen Sinn ausgelöst werden.(16,17,18,19)
Die stärksten Amplitudenverschiebungen konnten in allen Analysen unmittelbar am Ende der Thrombininfusion festgestellt werden.(29)
Die Thrombozyten (Abbildung 4) zeigten nicht die bei allein mit Dextran 6o behandelten Tieren erreichte Thrombozytopenie.(28)
Bei allen Analysen konnte die Tendenz zum Erreichen normaler Gerinnungswerte nach Überschreiten des Amplitudenmaximums festgestellt werden.

Durch alleinige Infusion von Thrombin im Dextran- 6o-Träger kann somit das Gerinnungssystem nicht so weit beeinträchtigt werden, daß eine Neueinschwemmung von aktiven Gerinnungsfaktoren auf längere Zeit (über zwei Stunden) verhindert werden könnte.(11,21)

Im Vergleich von maximaler Thrombuselastizität (Abbildung 7) und den übrigen Gerinnungsanalysen konnten wir eine Parallelität zur Veränderung der Plättchenzahl (Abbildung 4) feststellen, und somit den Befund von Steichele- Herschlein (43) bestätigen, daß " die Verminderung der Thrombuselastizität vorwiegend eine Folge der Thrombopathie und weniger eine Folge der Hypofibrinogenämie" ist.

Inhibitor ohne Thrombin

Durch eine zeitlich gestaffelte Applikation von Kallikrein- Trypsin- Inhibitor Trasylol in vier verschiedenen Applikationsvarianten wurde der Synergismus von Verbrauchskoagulopathie, erzeugt durch die Infusion von Thrombin, und Fibrinolyseinhibition untersucht.

Bei Applikation von Dextran 6o in Kombination mit Trasylol konnte eine Änderung im Gerinnungssystem ver-

zeichnet werden.
Eine stärkere Reaktion konnte nur auf die Reaktionszeit (Abbildung 5) und die Thrombusbildungszeit (Abbildung 6) im TEG festgestellt werden.

Unabhängig von dem Applikationsmodus des Inhibitors konnte bei PTT (Abbildung 1), Quick (Abbildung 2), Hitzefibrin (Abbildung 3) und Thrombozyten (Abbildung 4), wie bei der Thrombusbildungszeit (Abbildung 6) des TEG eine maximale Amplitudenverschiebung zwischen 9o und 1oo Minuten nach Beginn der Inhibitorapplikation festgestellt werden. Eine Abhängigkeit vom Ende der Inhibitorapplikation besteht nicht.
Die Reaktionszeit des TEG (Abbildung 5) reagiert hingegen schon wesentlich früher, nämlich bereits 3o Minuten nach Beginn der Trasylolapplikation ebenfalls unabhängig vom Ende der Inhibitorapplikation.

Die maximale Thrombuselastizität (Abbildung 7) reagiert völlig uncharakteristisch.

Durch Unterschiede der Amplitudenmaxima konnte eine stärkere Reaktion auf das extrinsic system durch einen Abfall des Quickwertes (Abbildung 2) auf 35% verzeichnet werden. (3,8)

Das Gerinnungssystem reagiert auf isolierte Applikation eines Fibrinolysehemmers vorwiegend im extrinsic system mit größter Abweichung von den Normwerten 9o - 1oo Minuten nach Beginn der Inhibitorverabreichung unabhängig vom Applikationstyp.(22)

Die Gerinnungswerte zeigten die Tendenz zum Erreichen der Normwerte nach Überschreiten des Amplitudengipfels. Somit ist auch hier keine Hemmung des RES in einem solchen Maße eingetreten, daß es zu einer verminderten Neueinschwemmung von Gerinnungsfaktoren in die Blutbahn kommt.

Inhibitor mit Thrombin

Die Applikation von Dextran 6o in Kombination mit Trasylol bei experimenteller Verbrauchskoagulopathie zeigte wesentlich stärkere Reaktionen der Gerinnungsanalysen als alle anderen Versuche.

Mit stärkster Veränderung ihrer Werte reagierten Thromboplastinzeit (Abbildung 2), Hitzefibrin (Abbildung 3) Thrombozyten (Abbildung 4) und die TEG- Meßwerte (Abbildung 5, 6, 7).

Die PTT- Werte (Abbildung 1) erreichten nicht die Amplitudenverschiebungen wie bei alleiniger Infusion von Thrombin.

Das intrinsic system wird demnach weniger beeinflußt durch eine Gerinnselstabilisierung als bei isolierter Erzeugung einer Verbrauchskoagulopathie.

Die Thrombozytopenie (Abbildung 4) ist massiver als bei allen übrigen Versuchen, unterscheidet sich aber wie Hitzefibrin und Thrombusbildungszeit nicht von den Ergebnissen bei alleiniger Inhibitorapplikation.(28) Ihre Amplitudenmaxima liegen also zwischen 9o und 1oo Minuten nach Beginn der Inhibitorapplikation unabhängig von der Art der Applikation.

Die PTT- Ergebnisse (Abbildung 1) zeigen Amplitudenverschiebungen 6o Minuten nach Beginn der Trasylolgabe, liegen also 3o- 4o Minuten früher als bei alleiniger Trasylolapplikation, sind aber dennoch unabhängig vom Typ der Applikation des Inhibitors.

Die Analyse des extrinsic system (Quickwert Abbildung 2) zeigt stärkste Reaktion im Vergleich zu den anderen Versuchen. Der Quickwert fällt bis auf 12% ab.(3)

Die Amplitudenzunahme zeigt hier Abhängigkeit von der Thrombininfusion, und liegt unabhängig zur Zeit der Trasylolapplikation 15 Minuten phasenverschoben zum Gipfel der Quickwerte der alleinigen Thrombininfusion.
Ähnliche Tendenzen zeigt auch die maximale Thrombuselastizität.(Abbildung 7)

Bei Inhibitorapplikation in Verbindung einer Verbrauchskoagulopathie wird eine starke Reaktion des extrinsic system verzeichnet.(1,3)
Seine Reaktion ist an den Faktorenverlust der Verbrauchskoagulopathie gebunden, und liegt 15 Minuten nach dem Gipfel der isolierten Verbrauchskoagulopathie, wird somit durch die Fibrinolysehemmung potenziert.(39)

Das intrinsic system reagiert unabhängig von der Thrombininfusion und vom Typ der Trasylolapplikation 6o Minuten nach Beginn der Trasylolverabreichung, ist aber, wie aus den isolierten Trasylolversuchen zu sehen ist, ebenfalls durch den Faktorenabfall, der durch Thrombin bedingt ist, beeinflußt.

Fibrinogenabfall und Thrombozytopenie reagieren völlig unabhängig von der Art der Trasylolapplikation und der Thrombininfusion 9o - 1oo Minuten nach Beginn der Trasylolapplikation.(1)

Bei allen Werten, außer dem TEG, konnte eine Plateaubildung der Amplitudenverschiebung festgestellt werden; und somit ist mit einer Hemmung der Ausschwemmung von gerinnungsaktiven Faktoren nach Verbrauchskoagulopathie und gleichzeitiger Fibrinolysehemmung zu rechnen.

Völlig unabhängig von der Art und von dem Zeitpunkt der Trasylolapplikation ist mit Thrombozytopenie, Hypofibrinogenämie, Verlust von Faktoren des intrinsic system und von der Dauer der Verbrauchskoagulopathie abhängigen Verlust der Faktoren des extrinsic system zu rechnen.

Abbildungen zur Diskussion der Ergebnisse

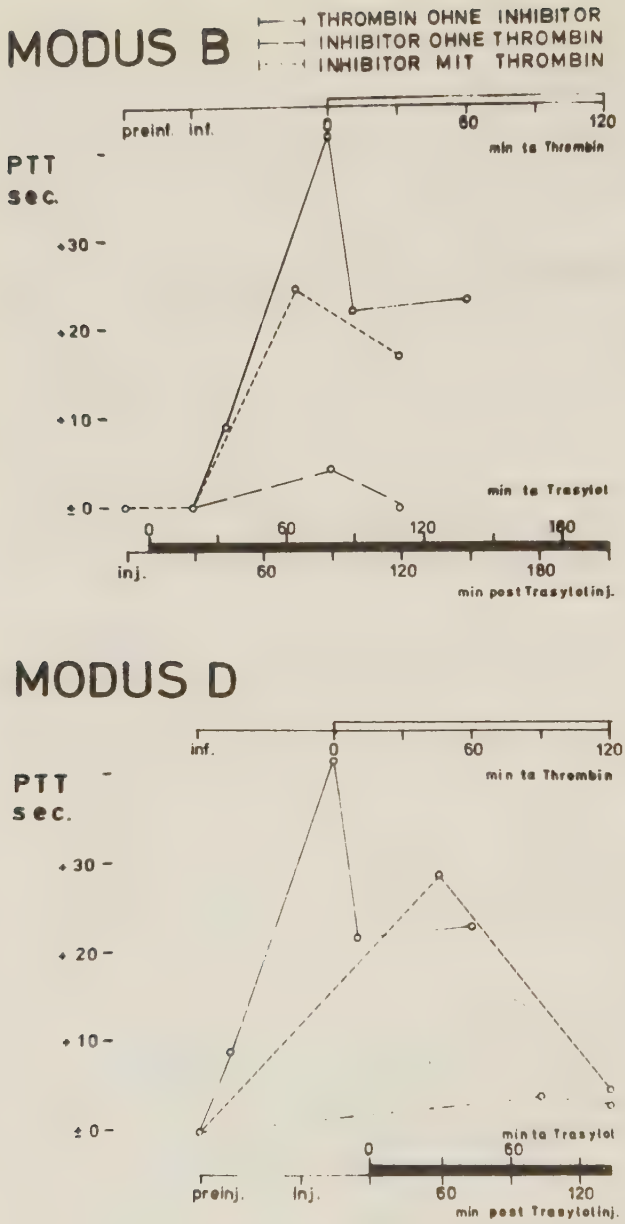
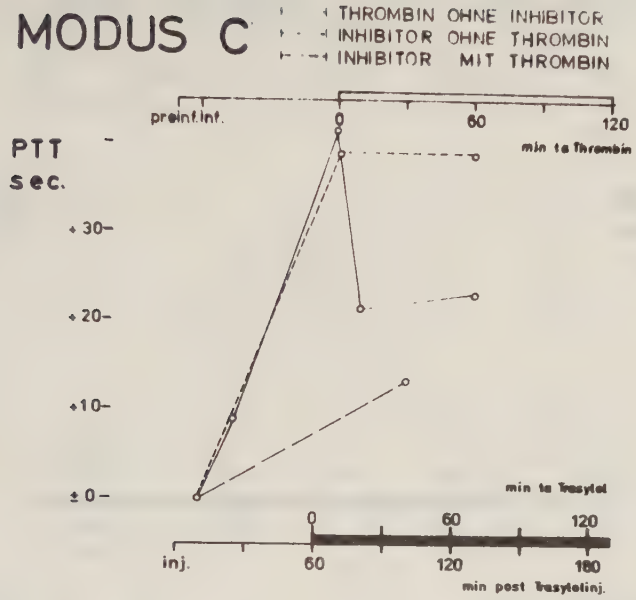


Abbildung 1: PTT- Ergebnisse als Differenzen zur Kontrolle nach Verabreichung von Thrombin ohne Inhibitor, Inhibitor ohne Thrombin und Inhibitor mit Thrombin



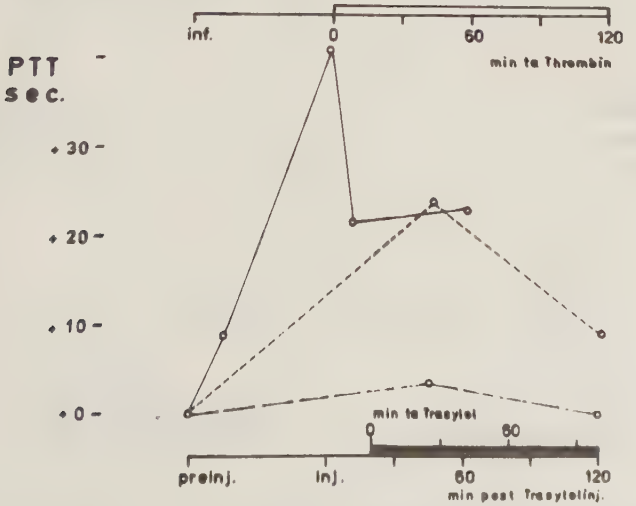


Abbildung 1: Fortsetzung

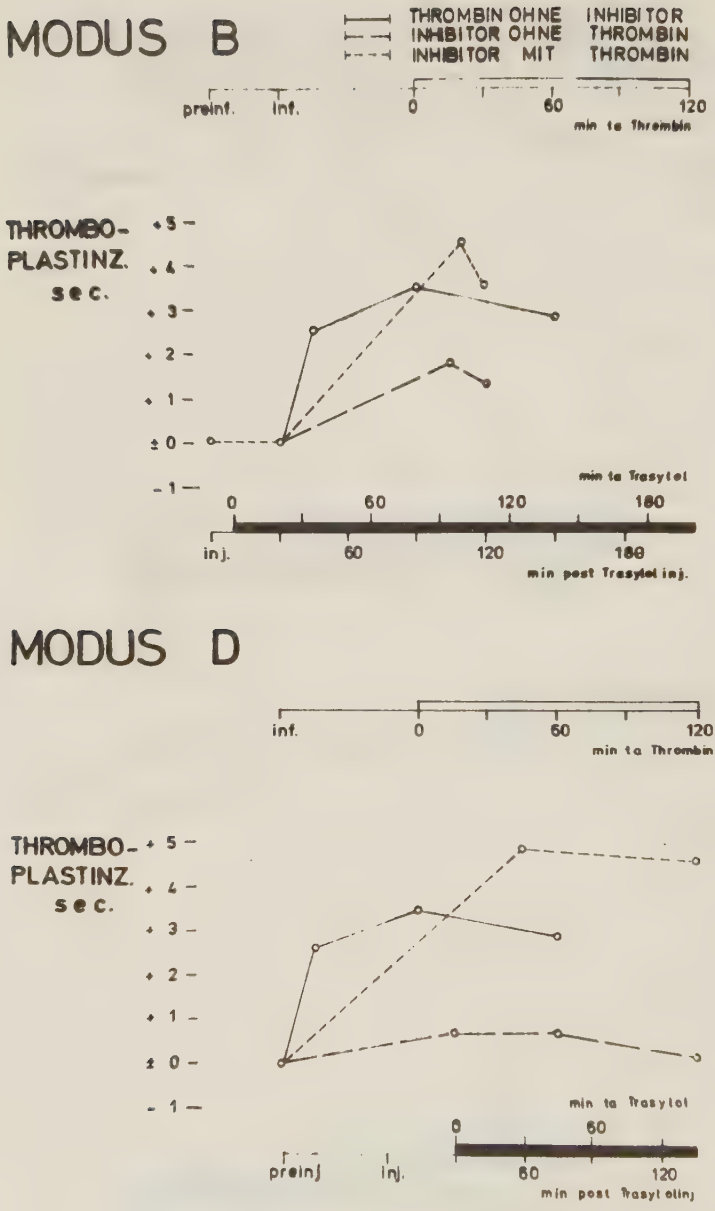


Abbildung 2: Thromboplastinzeit- Ergebnisse als Differenzen zur Kontrolle nach Verabreichung von Thrombin ohne Inhibitor, Inhibitor ohne Thrombin und Inhibitor mit Thrombin

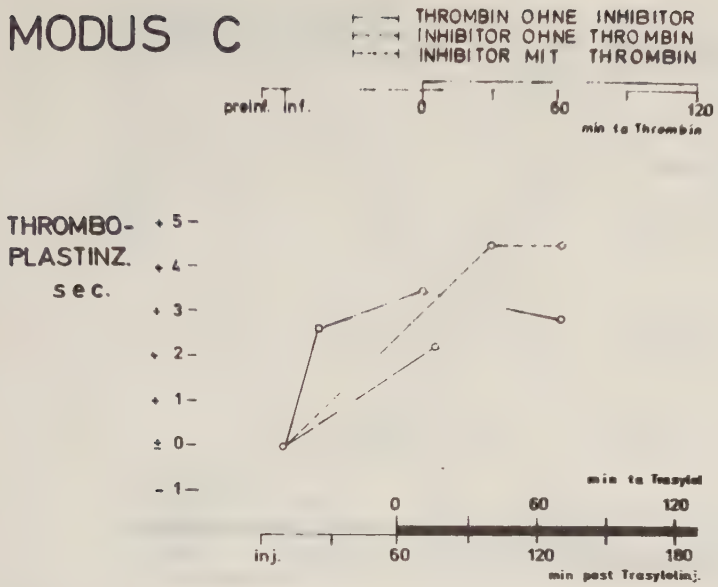


Abbildung 2: Fortsetzung

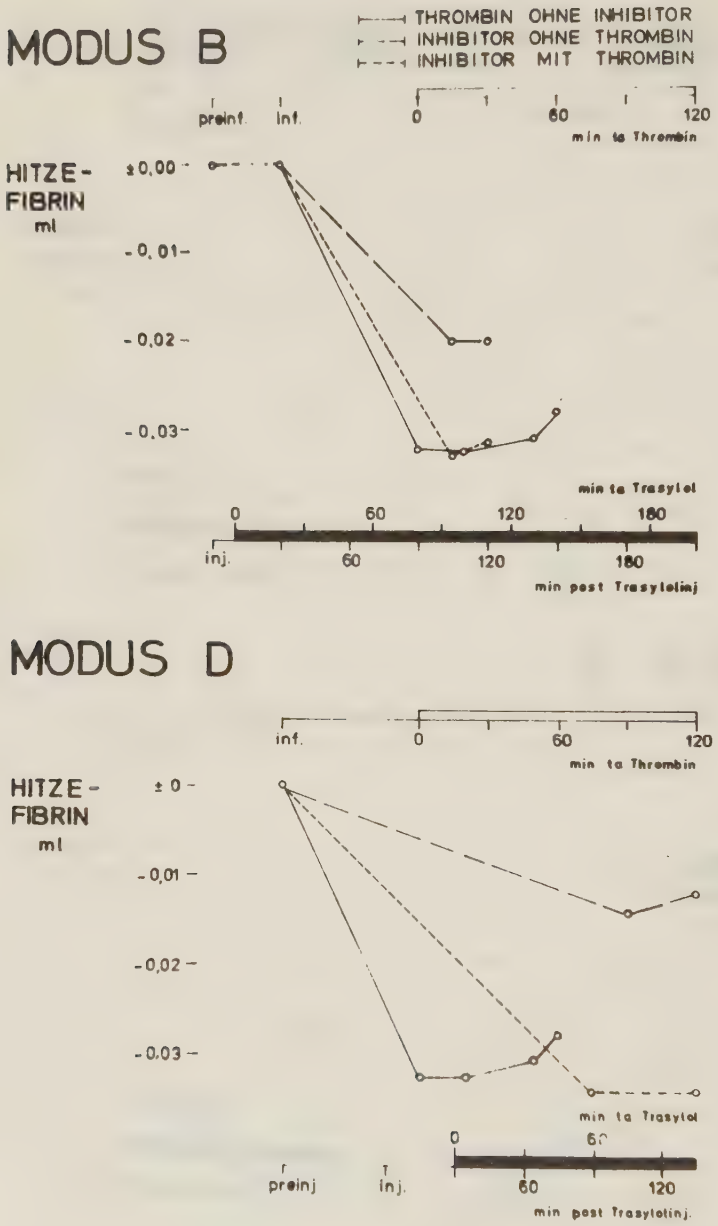


Abbildung 3: Hitzefibrin- Ergebnisse als Differenzen zur Kontrolle nach Verabreichung von Thrombin ohne Inhibitor, Inhibitor ohne Thrombin und Inhibitor mit Thrombin

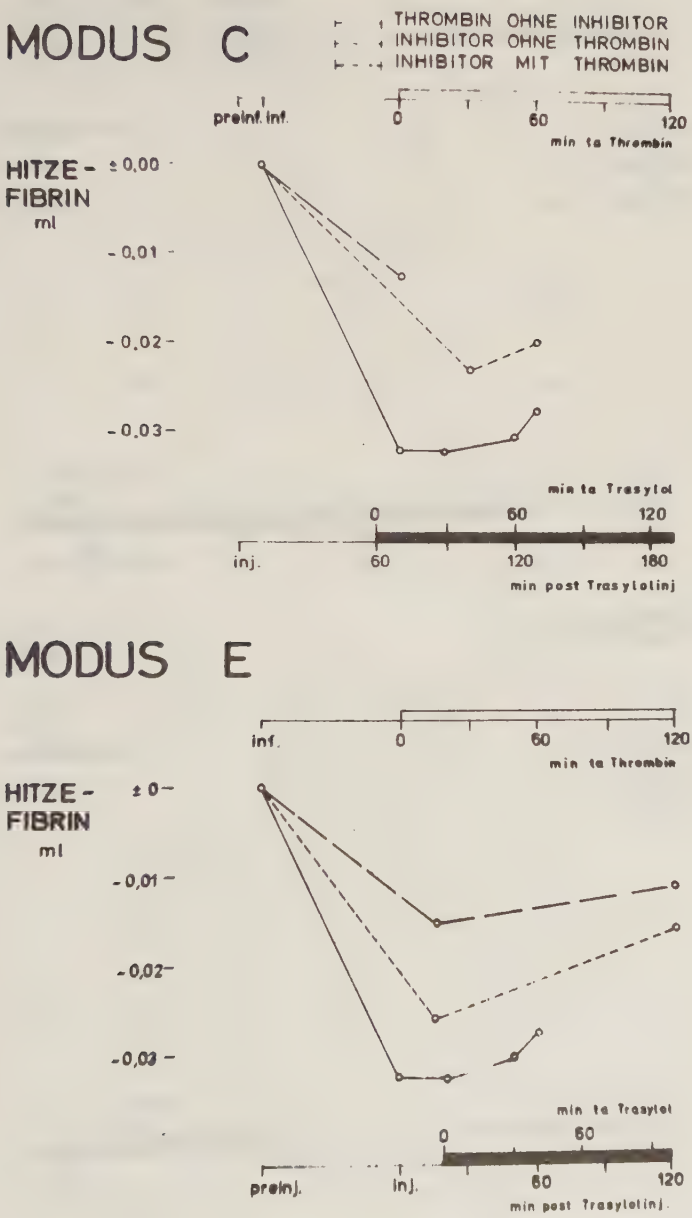


Abbildung 3: Fortsetzung

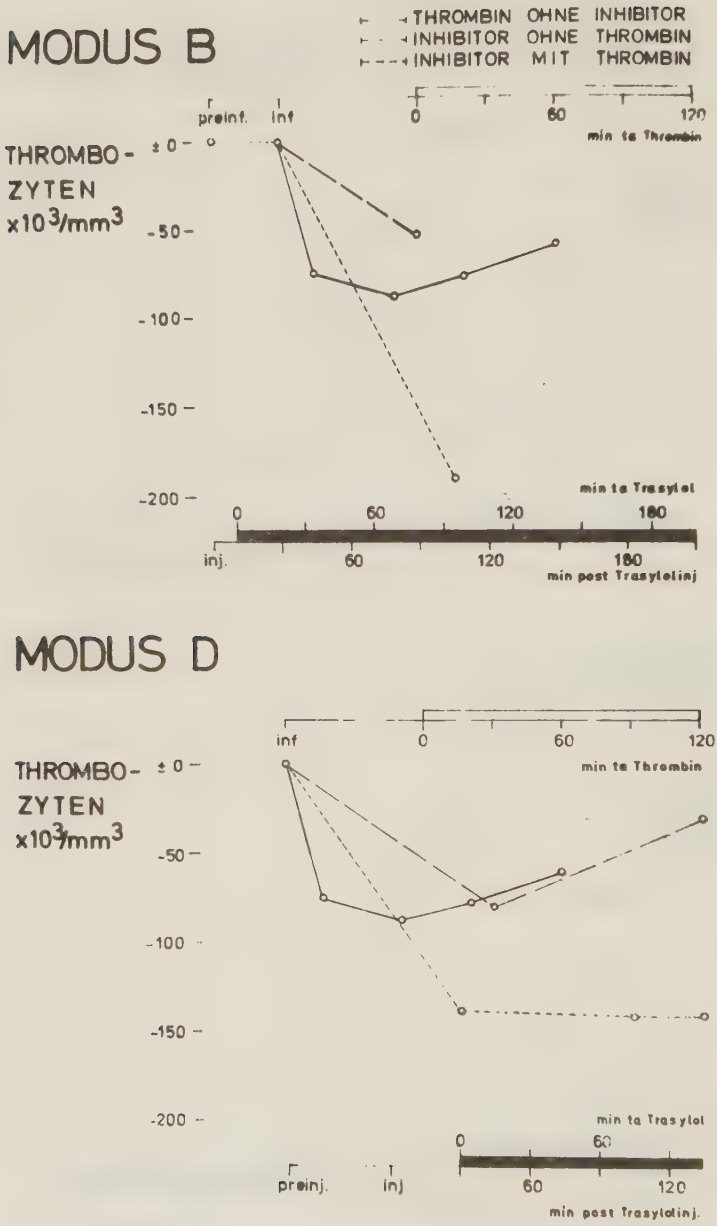


Abbildung 4: Thrombozyten- Ergebnisse als Differenzen zur Kontrolle nach Verabreichung von Thrombin ohne Inhibitor, Inhibitor ohne Thrombin und Inhibitor mit Thrombin

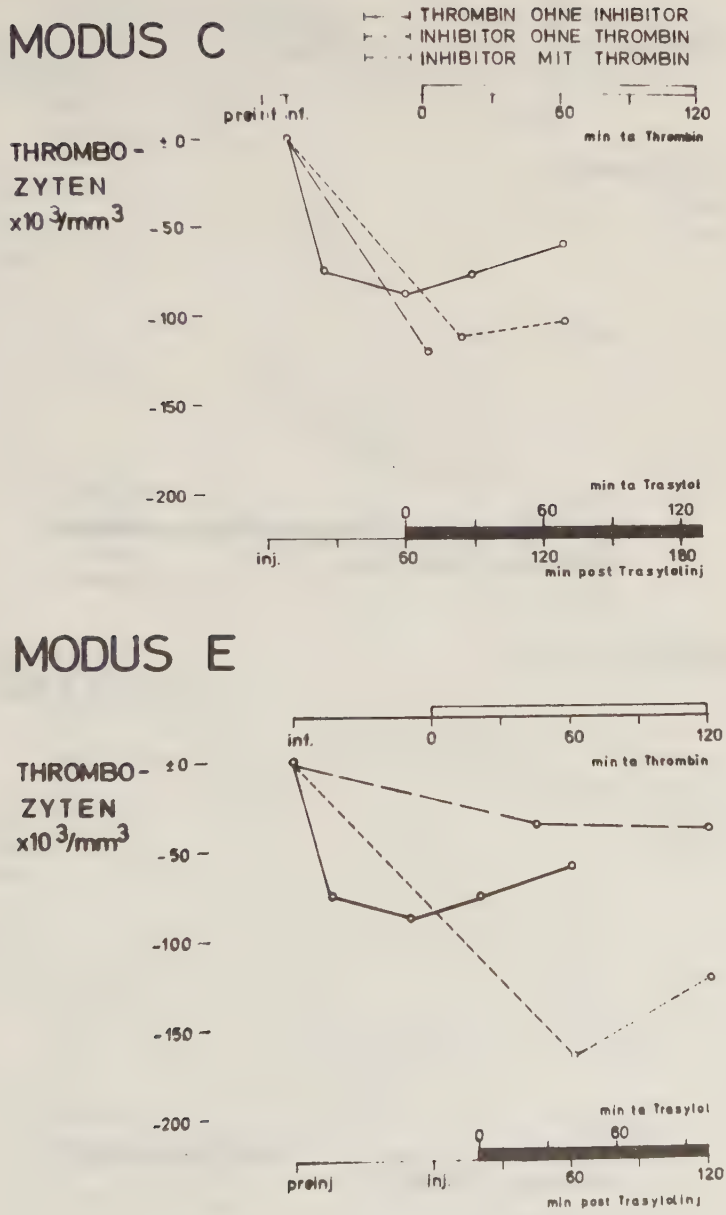


Abbildung 4: Fortsetzung

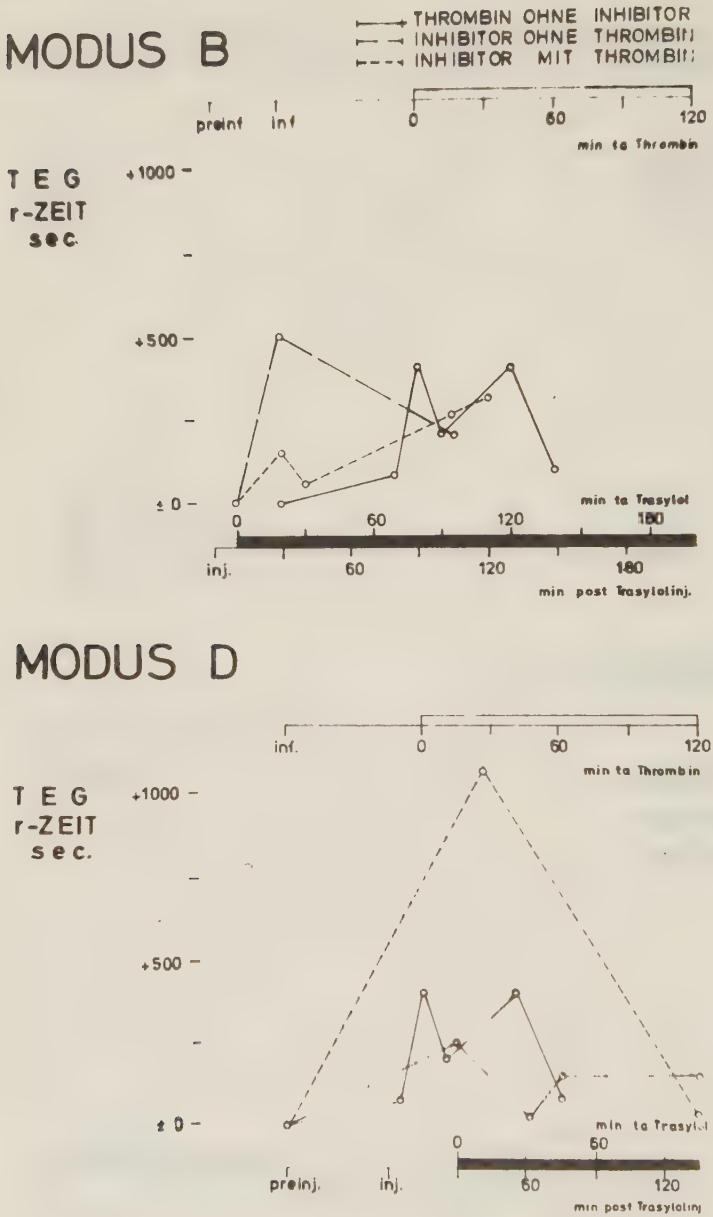


Abbildung 5: TEG- Reaktionszeit(r-Zeit)- Ergebnisse als Differenzen zur Kontrolle nach Verabreichung von Thrombin ohne Inhibitor, Inhibitor ohne Thrombin und Inhibitor mit Thrombin

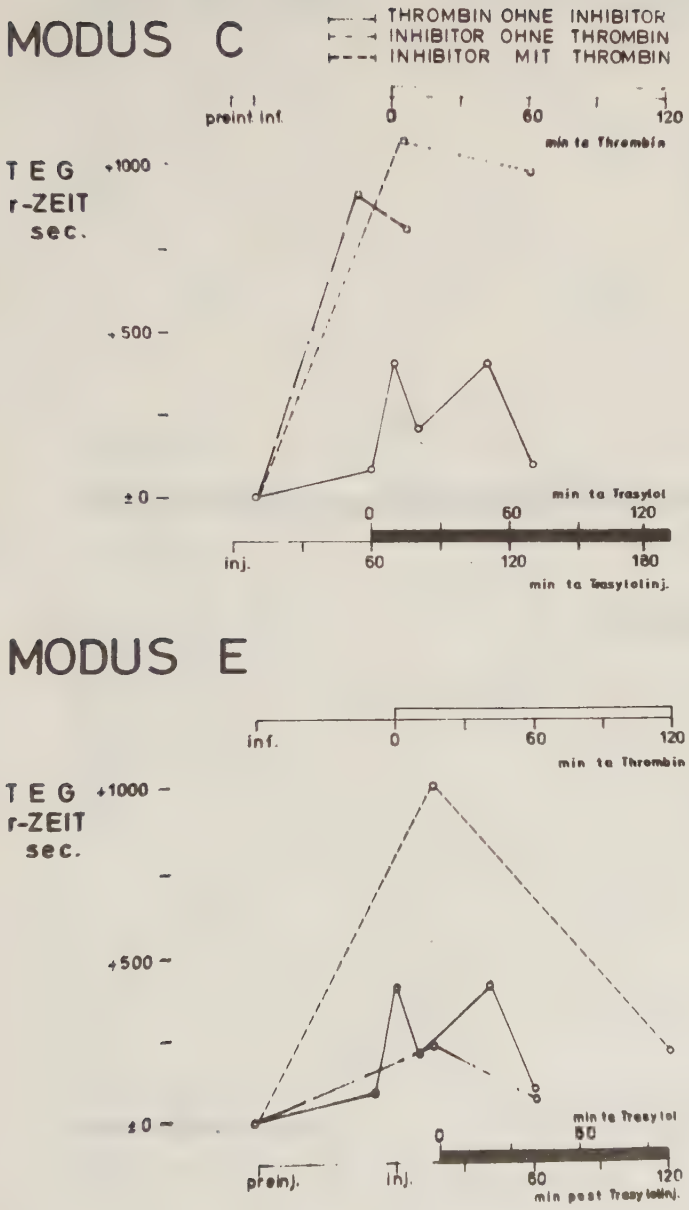


Abbildung 5: Fortsetzung

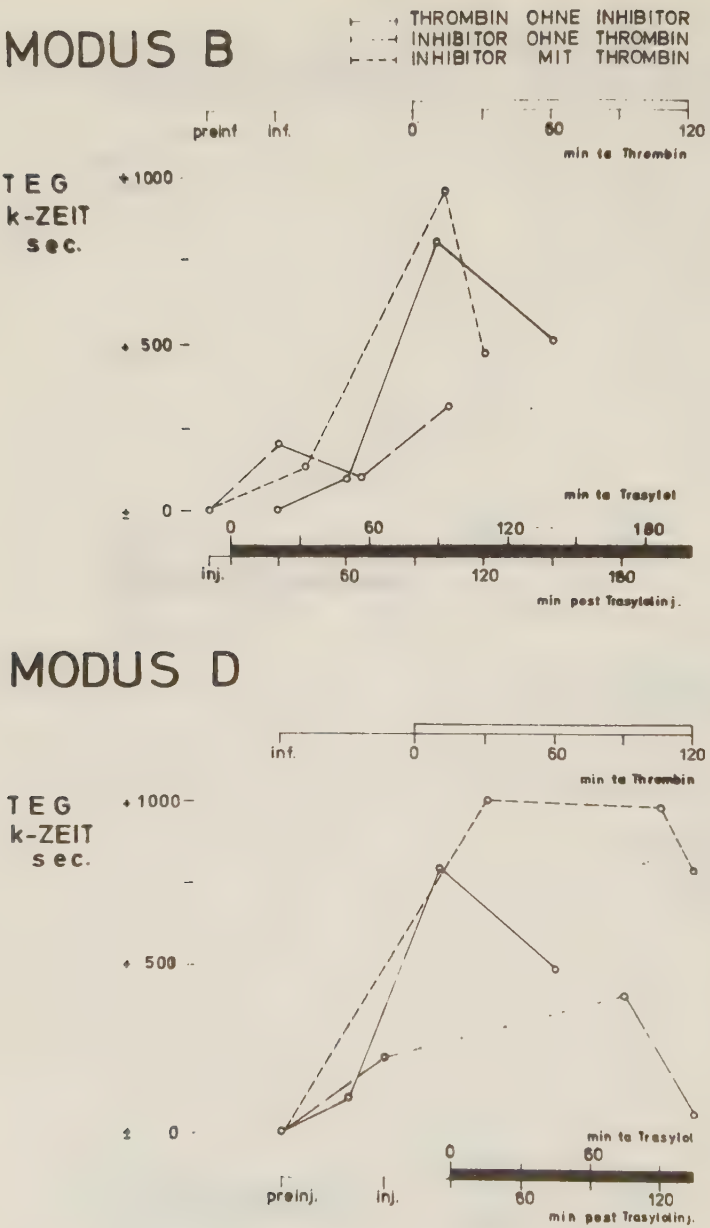
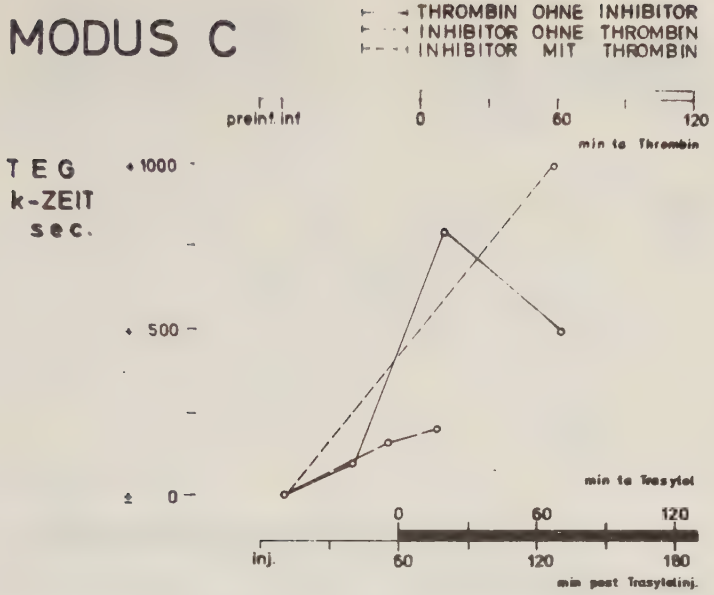


Abbildung 6: TEG- Thrombusbildungszeit(k-Zeit)- Ergebnisse als Differenzen zur Kontrolle nach Verabreichung von Thrombin ohne Inhibitor, Inhibitor ohne Thrombin und Inhibitor mit Thrombin



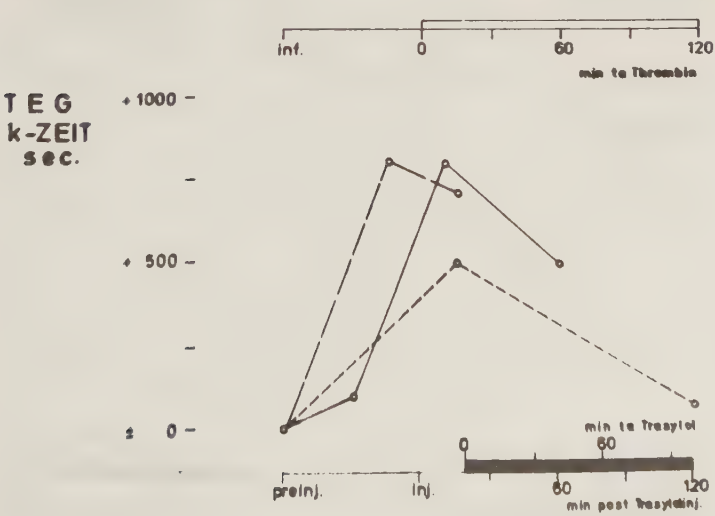


Abbildung 6: Fortsetzung

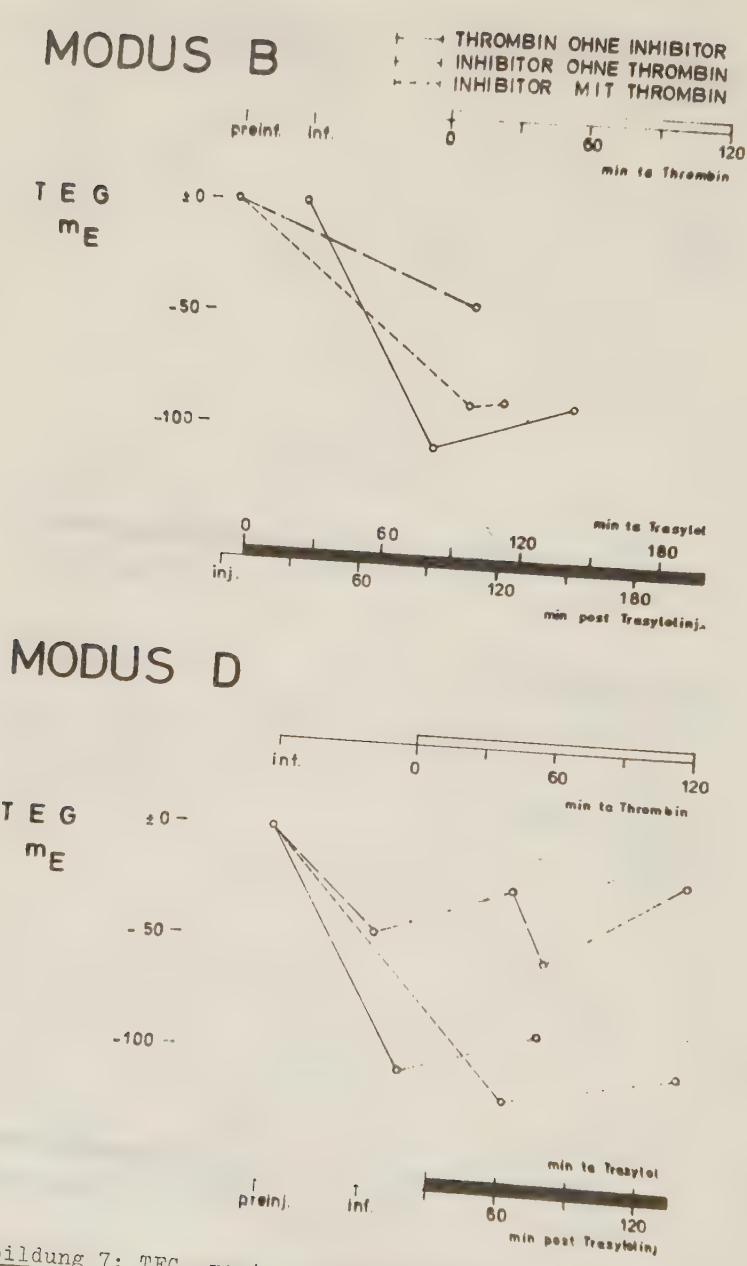
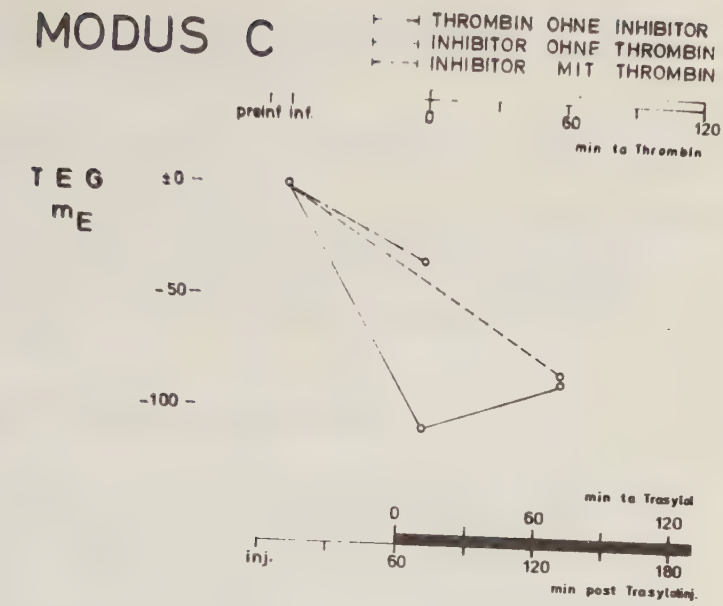


Abbildung 7: TEG- maximale Thrombuselastizität(m_E)-Ergebnisse als Differenz zur Kontrolle nach Verabreichung von Thrombin ohne Inhibitor, Inhibitor ohne Thrombin und Inhibitor mit Thrombin



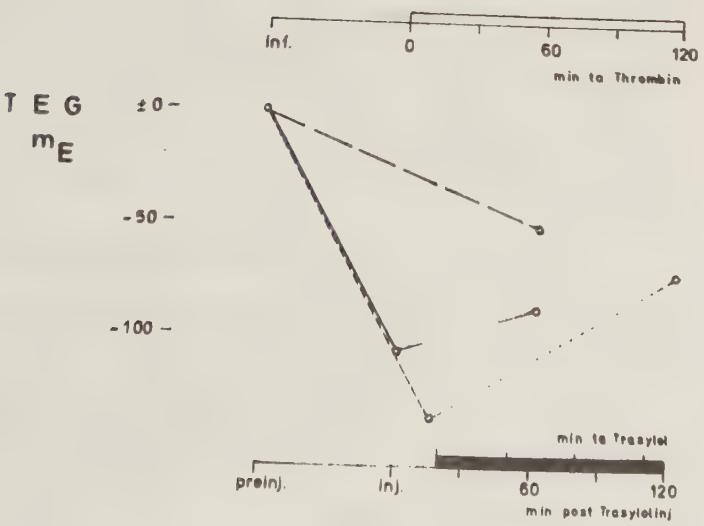


Abbildung 7: Fortsezung

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde der Einfluß eines Fibrinolysehemmers auf Verbrauchskoagulopathie und disseminierte intravaskuläre Gerinnung untersucht.

Im Rahmen zweier Einzelarbeiten wurde folgende zentrale Frage geklärt:
Inwieweit läßt sich eine experimentell erzeugte Verbrauchskoagulopathie durch Fibrinolysehemmung mit Trasylol beeinflussen; und wann läßt sich diese Wirkung als disseminierte intravaskuläre Gerinnung histologisch nachweisen.

1. Dextraninfusion (Blindwerte)

Der allein bei gerinnungsphysiologischer Analyse aufgetretenen Thrombozytopenie (5o%) konnte kein eindeutiges histologisches Substrat gegenübergestellt werden; allenfalls können in der Lunge Kapillarverödungen durch ein diffuses interstitielles Ödem auf Grund einer Hyperinfusion auftreten.
Thrombozytenaggregate und Fibrinthromben konnten weder an diesen Stellen noch in der Niere als Komplikation bei der Dextraninfusion nachgewiesen werden.(31,32,36)
Parallel mit den histologischen Zeichen einer Hyperinfusion, die bei vielen Versuchen verzeichnet wurde, konnte auch bei allen weiteren Versuchen ein kontinuierlicher Abfall des Hämatokriten festgestellt werden.

2. Thrombin ohne Inhibitor

Gerinnungsphysiologisch konnte ein Abfall der Gerinnungsfaktoren der Vorphase, eine Hypofibrinogenämie und eine Thrombozytopenie nachgewiesen werden. Der Abfall der Gerinnungsfaktoren war so massiv, daß das Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie angenommen werden mußte. (16.17,18,19)

Die maximale Amplitudendifferenz der Thrombelastographie wurde unmittelbar nach Ende der Thrombininfusion (o Minuten ta[+]Thrombin) und 1o Minuten nach Ende der Thrombininfusion (1o Minuten ta[+]Thrombin) gemessen.(11,45)
Ob in dieser Periode des maximalen Abfalls gerinnungsfähiger Substanzen eine vorübergehende intravaskuläre Gerinnung auftrat, konnte nicht nachgewiesen werden, da zu dieser Zeit keine Versuchstiere getötet wurden. Da in den folgenden zwei Stunden zu keinem Zeitpunkt die Folgezustände oder das Bild einer abgelaufenen intravaskulären Gerinnung in der Histologie zu sehen waren, ist es fraglich, ob zu dem oben genannten Zeitpunkt (o Minuten ta[+]Thrombin bis 1o Minuten ta[+]Thrombin) Fibrinthromben im Kapillarbett von Niere und Lunge überhaupt aufgetreten sind, und/oder kompensatorisch überschießende Reaktionen des fibrinolytischen Systems den Nachweis von Fibrinthromben verhinderten.
Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen anderer Autoren (35), die ebenfalls nach langsamer intravenöser Infusion von Thrombin beim Kaninchen keine generalisierte intravaskuläre Gerinnung nachweisen konnten.(34)

3. Inhibitor ohne Thrombin

Bei Applikation von Trasylol ohne Thrombin kommt es zu keiner Fibrinthrombenbildung in der Mikrostrombahn von Niere und Lunge, lediglich zu einem geringen Abfall der in den angewendeten Analysen bestimmten Gerinnungsfaktoren. (28) Besonders das extrinsic system reagierte zwischen 9o und 1oo Minuten nach Beginn der Inhibitorapplikation mit einem Abfall seiner gerinnungsfähigen Substrate. Ein reaktiver Abfall von Gerinnungsfaktoren als Folge der Plasmininhibition könnte die Ursache der Veränderungen im Gerinnungspotential der Vorphase sein.(4o)

[+] ta: time after

4. Inhibitor mit Thrombin

Durch die kombinierte Gabe von Trasylol und Thrombin konnte die durch alleinige Gabe von Thrombin hervorgerufene Verbrauchskoagulopathie verstärkt werden. Nur das intrinsic system reagierte mit geringerer Amplitudenverschiebung.(3)
6o bis 1oo Minuten nach Trasylolapplikation wurden Hypofibrinogenämie, Thrombozytopenie und ein Abfall der gerinnungsfähigen Faktoren des intrinsic system verzeichnet.(1,3,28)
Dieses Phänomen war unabhängig von der Thrombininfusion und unabhängig von dem Typ der Trasylolapplikation.

Zwischen 8o bis 1oo Minuten nach Beginn der Trasylolapplikation wurde die massive intravaskuläre Gerinnung in den Glomerulumkapillaren und weniger ausgeprägt auch im übrigen Kapillarbett der Niere beobachtet. Auch das Auftreten dieses Phänomens war unabhängig von der Thrombininfusion und unabhängig von dem Typ der Trasylolapplikation.
Massive intravaskuläre Gerinnung war maximal 5o Minuten lang nachweisbar, parallel zur Plateaubildung der Plasmawerte, wenn der Inhibitor vor der Thrombininfusion appliziert wurde.(Modus B)
Demnach ist das Auftreten der massiven intravaskulären Gerinnung ungefähr 2o Minuten nach der maximalen Amplitudenverschiebung der Plasmaanalysen zu erwarten.
Im Gegensatz zum intrinsic system zeigt das extrinsic system Abhängigkeit zur Thrombininfusion. Sein Potential an Gerinnungsfaktoren scheint allein durch die auf Grund von Thrombin hervorgerufenen Verbrauchskoagulopathie erschöpft.(1,39)

Wir interpretieren dieses massive Auftreten von Fibringerinnseln mit der schon bekannten hemmenden Wirkung auf die "Plasminogenaktivierung als auch auf das aktive Plasmin selbst" und damit "auf den fibrinolytischen

Abbau von Fibrin, Fibrinogen, der Gerinnungsfaktoren V und VIII."(3,44) Vorraussetzung dafür ist eine Vorschädigung des Gerinnungssystems durch einen Abfall der gerinnungsfähigen Faktoren im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie durch Thrombininfusion.
Das Auftreten von länger nachweisbaren, stabilisierten Fibrinthromben und die Plateaubildung der Amplitudendifferenz der Plasmaanalysen scheint unabhängig zu sein von der aktuellen Plasmakonzentration an Trasylol.- Bereits 27 bis 58 Minuten nach Applikation ist nur mehr mit weniger als 5o% des maximalen Bluttrasylolspiegels zu rechnen.(25)
Vielmehr scheint das fibrinolytische Potential erst eine Stunde nach Beginn der Applikation des Inhibitors Trasylol soweit gehemmt zu sein, daß sich der Zustand der plasmatisch latenten Verbrauchskoagulopathie -"occult clotting"(24) -als eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung manifestiert und perpetuiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AMRIS, C., J.: Inhibition of Thromboplastic Activity by Trasylol
Neue Asp. d. Trasylolth. Schattauer (Stuttg.) 44-51(1965)

2. BLEYL, U., KUHN, W., GRAEFF, H.: Reticuloendothelial Clearence intravasaler Fibrinmonomere in der Milz
Thrombos. diathes. hämorrh. 22: 87-1oo (1969)

3. BLOMBÄCK, B., BLOMBÄCK, M., OLSSON, P., I.: Action of a proteolytic enzyme inhibitor on blood coagulation in vitro
Neue Asp. d. Trasyylolth. Schattauer (Stuttg.) 33-43 (1965)

4. BRECHER, G., CRONKITE, E., P.: Morphologie and Enumeration of human Platelets
J. Appl. Physiol. 3:365 (195o)

5. DAVIE, E., W., RETNOFF, O., D.: Waterfall sequence for intrinsic blood clotting
Science 145: 131o-1312 (1964)

6. DEMNING, W., E.: Some theorie of sampling
Wiley and Sons New York (Champon and Hall London) 62o ff. (195o)

7. DE NICOLA, P.: Thrombelastographie
Springfield I 11: 49-63 (1957)

8. DEUTSCH, E., NAEGELI, TH.: Thrombotische Erkrankungen
Schattauer (Stuttg.)

9. GANS, H., STERN, R., TAN, B., H.: On the in vivo clearence of thrombin
Thrombos. diathes. hämorrh. 22:1-12(1969)

10. HARTERT, H.: Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse des Blutgerinnungsvorgangs
Z. ges. exp. Med. 117:189 (1951)

11. HJORT, P., MC GEHEE, W., G., RAPAPORT, J.: Effects of thorium dioxide upon blood clotting and plattelets
Thrombos. diathes. hämorrh. 12:333(1966)

12. JÜRGENS, R., STUDER, A.: Zur Wirkung des Thrombins
Helv. physiol. pharmac. acta 6:134(1948)

13. KELLERER, H.: Theorie und Technik des Stichprobenverfahrens
Einzelschriften d. dt. stat. Gesell. München 3

14. LADEWIG, J., F.: Mikroskopische Technik 55:215(1938)

15. LANGDELL, R., D., WAGNER, R., H., BRINKHAUS, K., M.: Effect of antihämophilic factor on onestage clotting test
J. Lab. & Clin. Med. 41:637(1953)

16. LASCH,,H., G., HEENE, D., L.: Diagnosis of intravascular coagulation and fibrinolysis
Thrombos. diathes. hämorrh.
Stuttg. Suppl. 26:351(1967)

17. LASCH, H., G., HEENE, D., HUTH, K., SANDRITTER, W.: Pathophysiologie, clinical manifestation and theorie of consumption coagulopathie
Americ. J. Cardial. 20:381(1967)

18. LASCH, H., G., KRECKE, H., J., RODRIGUEZ - ERDMANN, F., SASSNER, H., H., SCHUTTERLE, G.: Verbrauchskoagulopathien (Pathogenese + Therapie)
Folia haemat. (Frankf.) 6:1(1961)

19. LASCH, H., G., RODRIGUEZ - ERDMANN, F.: Verbrauchskoagulopathien
Folia hämat. NF. 6:325 (1961)

2o. LECHNER, K., REGALA, H., WALDHÄUSL, W., KARABATH, H.: Verbrauchskoagulopathie bei metastasierendem Prostatakarzinom
Acta hämat. 4o:95-1o3 (1968)

21. LEE, L.: Reticuloendothelial clearence of circulating fibrin in the pathogen. of the Sanarelli Schwartzmann Phenomen
J. Exp. Med. 115:1o65 (1962)

22. LUDWIG, H., SCHLEMMER, H.: Die Stabilisierung d. fibrinolytischen Systems mit einem Fibrinolyse- Inhibitor
Inaug. Dissert. (München) 24-26 (1968)

23. MAMUCI, P., M., LAHINA, G., CAOCCI, L., DIOGURARDI, N.: Effect on blood coagulation of massive intravascular hemolysis
Blood 23:2o7,5o9 (1969)

24. MC KAY, D., G.: Disseminated intravascular coagulation Hoeber Med. New York Div. (1965)

25. MARX, R., WILKENING, J.: Zur Frage d. Beeinflußbarkeit d. Defibrinierungssyndroms infolge von Infusion körpereigener Gewebsthrombokinase durch Trasylol im Tierexperiment
Inaug. Dissert. (München) 8o (1968)

26. MC FARLANE, R., G.: An encyme cascade in blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier
Nat. (London) 2o2:498 (1964)

27. NÄGELI, TH., u.a.: Die thromboembolischen Erkrankungen Schattauer (Stuttg.) 573 ff. (196o)

28. NORDSTRÖM, S., OLSSON, P., BLOMBÄCK, M.: On the antithromboplastic activity of Trasylol Neue Asp. d Trasylolth. Schattauer (Stuttg.) 44-51 (1965)

29. ÖRGE- ANWAR, A., H., CONWALL, G., E., MUSTART, J., F.: The activation of factor VIII by thrombin Blood 26:4:55o ff. (1965)

3o. PERCINS, H., A., ROLFS, M., R.: Quantitativ assay of Fibrinogen and fibrinolytic activity Blood 22 4:497 (1963)

31. PFLEIDERER, TH., BROSSMER, R.: Erhöhung der Klebrigkeit durch geladene Makromoleküle Thrombos. diathes. hämorrh. 18:674 (1967)

32. PFLEIDERER, TH., BROSSMER, R.: Die Bedeutung der plasmatischen Athmosphäre für calciumabhängige und calciumunabhängige Aggregation Thrombos. diathes. hämorrh. 19:459-465(1968)

33. QUICK, A., J.: The thromboplastin reagent for the determination of prothrombin Science 92:112 (194o)

34. QUICK, A., J., MUSSEY, C., V., MARRIS, J., PETERS, K.: Effect of injecting thrombin intravenously Fred. Proc. 18:3o5 (1959)

35. ROBBINS, B., COLLINS, R., D.: Studies on the Sanarelli Schwartzmann reaction Production of the renal lesion by intraaortic infusion of thrombin
Fred. Proc. 2o:261 (1961)

36. RODRIGUEZ- ERDMANN, F., LASCH, H., G.: Quantitative und qualitative Störungen der Thrombozyten nach Injektion von hochmolekularen Polymeren
Thrombos. diathes. hämorrh. 5:518 (1961)

37. SCHULZ, F., H.: Eine einfache Bewertungsmethode von Leberparenchymschäden (volumetrische Fibrinbestimmung)
Acta hepatol. 3/I: 3o6-31o (1955)

38. SCHWALM, H.: Diskussionsbemerkungen in: Runge, H., Hartert, I.: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode
Stuttgart: 77-79 (1957)

39. SCHWICK, H., G.: Reindarstellung von Faktor V und VIII Blood 3 16:15o (1967/68)

4o. SEEGERS, W., H.: Prothrombin
Harvard Univ. Press. Cambridge, Mass. (1962)

41. SEEGERS, W., H., MARNINICK, E., HEENE, L.: Enzyme basis of prothrombin activation (blood clotting) with an analysis of Hemophilie B
Texas Rep. Biol. Med. 23: 675 (1965)

42. SEEGERS, W., H., BULLEMER, G.: Die generalisierte intravasale Gerinnung und deren Therapie bei metabolischer Acidose
Inaug. Dissert. (München) (197o)

43. STEICHELE, D., F., HERSCHLEIN, H., J.: Untersuchungen über die Fibrinolyse bei Äquivalenten des Sanarelli- Schwartzmann- Phänomens in der Geburtshilfe
Thrombos. diathes. hämorrh. 18:463(1967)

44. TRUSCHEIT, E.: Anwendungsgebiete der Enzymtherapie
Therap. Ber. Bay. Leverk. 43J.2:154 (1971)

45. VINAZZER, H.: Der Einfluß von Heparin auf die akute Verbrauchskoagulopathie und die folgende Hyperkoagulämie- Eine tierexperimentelle Studie
Thrombos. diathes. hämorrh. 19:255-266(1968)

46. WERLE, E., MARX, R., TRAUTSCHOLD, I., REICHENBACH-KLINKE, K., E.: Vergleiche der Proteinasen-Inhibitoren aus Lunge und Leber vom Rind mit besonderer Berücksichtigung ihres Einflusses auf Fibrinolyse und Blutgerinnung
Blood 4 14:2o6 (1966/67)

Mein aufrichtiger Dank gebührt Herrn Privatdozent Dr. med. Hans Ludwig für die Überlassung des Themas und seiner freundlichen Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. J. Zander und Herrn Prof. Dr. med. R. Marx bin ich für die Übernahme der Coreferate zu Dank verpflichtet.

LEBENSLAUF

Am 9. März. 1947 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Oskar Hellerer und seiner Frau Ilse, geb. Böck in München geboren.
Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule am Marsplatz in München, dann die humanistische Abteilung des Wittelsbacher Gymnasiums in München, in dem ich am 19. Juli. 1966 die Reifeprüfung ablegte.
Im Wintersemester 1966/67 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität München. Dort legte ich im Sommersemester 1967 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Wintersemester 1968/69 die ärztliche Vorprüfung ab.
In den klinischen Semestern 1969/7o, 197o/71 und 1971/72 war ich Coassistent im Anatomischen Institut der Universität München.
Während des gesamten Studiums war ich an der Universität München immatrikuliert, wo ich im Juni 1972 die ärztliche Prüfung bestand.